



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lorviqua (lorlatynib)**

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.65.2022

Data ukończenia: 12.01.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|---|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ADRs | działania niepożądane (ang. adverse drug reactions) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (ang. adverse events) |
| AKL | analiza kliniczna |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CD | cena detaliczna |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| CEA | analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis) |
| CER | współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio) |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis) |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | iloraz hazardów (ang. hazard ratio) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301) |
| LY | lata życia (ang. life years) |
| MD | różnica średnich (ang. mean difference) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |

| | |
|--|---|
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat) |
| OR | iloraz szans (ang. odds ratio) |
| pCODR | pan-Canadian Oncology Drug Review |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report) |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74) |
| RB | korzyść względna (ang. relative benefit) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial) |
| RR | ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. standard deviation) |
| SE | błąd standardowy (ang. standard error) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.) |
| WDS | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 5 |
| 1. Informacje o wniosku | 7 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 8 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 8 |
| 3. Problem decyzyjny | 9 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 9 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 9 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie..... | 9 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii..... | 10 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją..... | 11 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 11 |
| 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji..... | 11 |
| 3.2. Problem zdrowotny..... | 12 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej..... | 13 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 14 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 14 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych..... | 16 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 18 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę..... | 19 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 20 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 20 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia..... | 20 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania..... | 21 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy..... | 21 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 22 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 27 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 28 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 30 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 30 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł..... | 32 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa..... | 32 |
| 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 33 |
| 4.3. Komentarz Agencji | 33 |
| 5. Ocena analizy ekonomicznej..... | 34 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 34 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy | 34 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 35 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 38 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 38 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 39 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości | 39 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 41 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 42 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 43 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 44 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 44 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 44 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet | 46 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 46 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 46 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 46 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 49 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 50 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 51 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości | 53 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 54 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 54 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 56 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 57 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 58 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 59 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 61 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 64 |
| 13. | Źródła | 65 |
| 14. | Załączniki | 68 |

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | <ul style="list-style-type: none"> Lorviqua, Lorlatinibum, Tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod GTIN: 05415062348147, Lorviqua, Lorlatinibum, Tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05415062343531 |
| Kod ATC | L01ED05 |
| Substancja czynna | lorlatyn b |
| Droga podania | doustna |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Lorlatynib jest selektywnym, kompetencyjnym względem ATP inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK i inhibitorem kinazy tyrozynowej onkogenu ROS1 (c-ros onkogenu 1) |
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Leczenie pierwszej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy z mutacją w genie ALK wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | [Redacted content] |

| | |
|-------------------------------------|--|
| Dawkowanie na podstawie ChPL | <p>Zalecana dawka to 100 mg lorlatyn bu przyjmowanego doustnie raz na dobę.</p> <p><i>Czas trwania leczenia</i></p> <p>Leczenie lorlatynibem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub objawów nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><i>Opóźnione lub pominięte dawki</i></p> <p>W przypadku pominięcia dawki Lorviqua dawkę pominiętą należy przyjąć jak najszybciej, chyba że do kolejnej dawki pozostały mniej niż 4 godziny. Wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować 2 dawek jednocześnie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><i>Modyfikacje dawki</i></p> <p>Może zaistnieć konieczność przerwania przyjmowania lorlatynibu lub zmniejszenia jego dawki u danego pacjenta ze względów bezpieczeństwa lub z powodu nietolerancji. Schemat stopniowego zmniejszania dawki lorlatynibu przedstawiono poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsze zmniejszenie dawki: 75 mg doustnie raz na dobę • drugie zmniejszenie dawki: 50 mg doustnie raz na dobę. <p>Jeśli pacjent nie będzie tolerować dawki 50 mg doustnie raz na dobę, należy zakończyć leczenie lorlatyn bem.</p> |
|-------------------------------------|--|

Źródło: ChPL Lorviqua

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|---|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 06/05/2019, EMA |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p>Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. anaplastic lymphoma kinase), wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK.</p> <p>Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po leczeniu alektyn bem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (TKI, ang. tyrosine kinase inh bitor); lub • po leczeniu kryzotyribem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK. |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Przedmiot odpowiedzialny ma dostarczyć badania w populacji pacjentów u których nastąpiła progresja w trakcie terapii z wykorzystaniem alektynibu lub cerytyn bu. |

Źródło: ChPL Lorviqua

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|--|
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2021 z dnia 23 lutego 2021 r. | „Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lorviqua (lorlatinib), tabletki powlekane à 25 mg, we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby.” |
| Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 16/2021 z dnia 24 lutego 2021 r. | „Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lorviqua, lorlatin b, tabletki powlekane à 25 mg, we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK, (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby, u pacjentów po niepowodzeniu leczenia wieloma liniami chemioterapii, leczenia chirurgicznego, radioterapii 131I-MIBG, autologicznej transplantacji komórek macierzystych oraz immunoterapii.” |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2020 z dnia 27 lipca 2020 r. | „Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktówb leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531, • Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531, |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147, w ramach istniejącego programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc inhibitorami ALK II generacji takimi jak cerytynib i alektynib i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Proponuje połączenie wszystkich trzech inhibitorów ALK w jedną grupę limitową. „ |
| Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r. | <p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531, Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147 <p>na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 05415062343531, Lorviqua (lorlatynib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147 <p>pod warunkiem włączenia produktu leczniczego Lorviqua do istniejącego programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc inhibitorami ALK oraz obniżenia kosztów stosowania lorlatyn bu do poziomu kosztów najtańszego z aktualnie finansowanych inhibitorów ALK. Ponadto, Prezes Agencji, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości uznaje za zasadne włączenie wszystkich trzech inhibitorów ALK do jednej grupy limitowej z limitem w grupie ustalonym na poziomie najtańszego inhibitora ALK.”</p> |

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|---|--------------------------------|
| Proponowana cena zbytu netto | [REDACTED] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | W ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | Istniejąca: 1225.0, Lorlatynib |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [REDACTED] |

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie zgodne jest ze wskazaniem rejestracyjnym. [REDACTED]

Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Lorviqua do istniejącej grupy limitowej „1225.0, Lorlatynib”.

Kategoria refundacyjna

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

Proponowana cena oraz instrument podziału ryzyka

Produkt Lorviqua jest aktualnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.6. w leczeniu pacjentów z progresją po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego raka niedrobnokomórkowego płuca.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Typy histologiczne raka płuca

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczolowy (45% – wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

W przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku możliwości określenia typu NDRP na podstawie morfologii nowotworu, badań IHC i wskaźników neuroendokrynności, można rozpoznać raka nieokreślonego (NOS, not otherwise specified), który jednak nie powinien stanowić więcej niż 10% wszystkich rozpoznań NDRP.

Klasyfikacja

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- **płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym; komórki raka złuszcza się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczolowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogenego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca.

Etiologia i patogenez

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy w największym stopniu od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (czynne i bierne palenie) oraz — w mniejszym stopniu — od niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) i genetycznych (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnianiu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA).

Nowotwory płuca, opłucnej i tchawicy w bardzo wczesnych stadiach zaawansowania zazwyczaj nie powodują objawów i bywają czasami wykrywane w badaniach radiologicznych wykonanych z innych przyczyn.

Do typowych objawów nowotworów klatki piersiowej należy ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie lub częste zapalenia płuc. Ten ostatni objaw wynika z gorszej drożności dużych oskrzeli i tendencji do zalegania wydzieliny, która łatwo ulega infekcjom.

Dla guzów zlokalizowanych w górnej części płuca (nowotworów szczytu płuca) charakterystycznym objawem są bóle barku promieniujące do palców ręki po tej samej stronie. U niektórych osób pierwszym objawem nowotworu jest powodujący duszność płyn w jamie opłucnej – jest to najczęstszy objaw u chorych na międzybłoniaka opłucnej, ale występuje również względnie często u chorych na raka płuca.

Charakterystycznym objawem guzów zlokalizowanych po lewej stronie może być chrypka wynikająca z uszkodzenia nerwu krtaniowego. W guzach zlokalizowanych centralnie może dojść do tzw. zespołu żyły głównej górnej, objawiającego się obrzękiem głowy i szyi, czasami również kończyny górnej, oraz obfitym systemem naczyń żylnych uwidaczniających się na skórze klatki piersiowej. Wszystkie powyższe objawy nie są charakterystyczne wyłącznie dla nowotworów klatki piersiowej i mogą występować również w innych chorobach, w tym nienowotworowych.

Epidemiologia

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach - odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak niedrobnokomórkowy stanowił 88% spośród typów morfologicznych u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016.

Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej i u około 30–40% chorych pochodzących ze wschodniej Azji. Mutacje te występują znacznie częściej u osób niepalących lub byłych palaczy oraz u chorych na raka gruczołowego. Najczęściej diagnozowaną mutacją genu EGFR u chorych na NDRP jest delecja w eksonie 19 (45–50% wszystkich mutacji) oraz substytucja L858R w eksonie 21 (40–45% wszystkich mutacji). Około 10–15% stanowią rzadkie mutacje w genie EGFR, w tym przede wszystkim insercje w eksonie 20 (ok. 40% rzadkich mutacji), substytucje G719X i E709X w eksonie 18 (ok. 30% rzadkich mutacji), substytucja L861Q w eksonie 21, substytucja T790M w eksonie 20 oraz substytucja S768I w eksonie 20. Ponadto do rzadkich mutacji zalicza się delecje inne niż 15 nukleotydów w eksonie 19 genu EGFR. U nielicznych chorych (ale aż u 50–70% chorych z rzadkimi mutacjami) dwie różne mutacje w genie EGFR mogą współistnieć ze sobą.

Rokowanie

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku. Rak drobnokomórkowy: odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną wynosi ~20%, a u chorych z postacią rozsianą długotrwałe przeżycia należą do rzadkości.

Źródło: AWA OT.4231.6.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczba unikalnych numerów PESEL sprawozdanych w ramach Programu Lekowego B.6 ogółem w latach 2014 – 2021

| Rok | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Liczba pacjentów | 1561 | 1412 | 1443 | 1600 | 1264 | 3251 | 4152 | 5980 |

Tabela 6. Liczba unikalnych numerów PESEL sprawozdanych w ramach Programu Lekowego B.6 ogółem w latach 2014 – 2021 w podziale na produkty jednostkowe (zaznaczono technologie uznane za komparatory dla wnioskowanej).

| Produkt jednostkowy | Rok | | | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |

| | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|------|------|------|-----|-----|------|------|
| AFATYNIBUM - P.O. 1 MG | - | - | - | - | - | 261 | 398 | 279 |
| ALECTINIBUM - P.O. 1 MG | - | - | - | - | - | 57 | 138 | 186 |
| ATEZOLIZUMABUM - INJ. 1 MG | - | - | - | - | - | 692 | 1019 | 1157 |
| BRIGATINIB - P.O. 1 MG | - | - | - | - | - | - | 5 | 14 |
| CERITINIBUM - P.O. 1 MG | - | - | - | - | - | - | 1 | 2 |
| CRIZOTINIBUM - P.O. 1 MG | - | - | 4 | 60 | 75 | 132 | 104 | 85 |
| DOCETAXELUM - INJ. 1 MG | 273 | - | - | - | - | - | - | - |
| DURVALUMABUM - INJ. 1 MG | - | - | - | - | - | - | - | 336 |
| ERLOTINIBUM - P.O. 1 MG | 223 | 236 | 231 | 236 | 265 | 268 | 216 | - |
| GEFITYNIBUM - P.O. 1 MG | 124 | 127 | 140 | 165 | 188 | 185 | 117 | - |
| LORLATINIBUM - P.O. 1 MG | - | - | - | - | - | - | - | 35 |
| NINTEDANIBUM - P.O. 1 MG | - | - | - | - | - | 85 | 153 | 126 |
| NIVOLUMABUM - INJ. 1 MG | - | - | - | - | 442 | 866 | 932 | 1068 |
| OSIMERTINIBUM - P.O. 1 MG | - | - | - | 17 | 108 | 162 | 201 | 471 |
| PEMBROLIZUMABUM - INJ. 1 MG | - | - | - | - | 228 | 627 | 976 | 2335 |
| PEMETREKSEDUM - INJ. 1 MG | 967 | 1061 | 1077 | 1154 | - | - | - | - |

Tabela 7. Wielkość populacji zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów

| Ekspert | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi |
|--|---|--|---|---|
| Dorośli chorzy z zaawansowanym nie drobnokórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. anaplastic lymphoma kinase), wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK | | | | |
| Dr hab. n. med. Robert Kieszko | <i>Dane 2019 r</i> <i>NDRP n18930</i> <i>Nieoperacyjny NDRP n15090</i> <i>Gruczołowy NDRP n8036</i> <i>ALK+ (4%) n320</i> | N320 | <i>Trudno określić, nie więcej niż 50%</i> | <i>Krajowy Rejestr Nowotworów i szacunki własne</i> |
| Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk | 450 | 340 | 40% | <i>Krajowy Rejestr Nowotworów</i> <i>Szacunki własne</i> |

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>),
- ECRI (<https://www.ecri.org/library/>),
- European Society of Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>),
- National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/guidelines/>),
- American Society of Medical Oncology (<https://www.asco.org/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w 14.12.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|-------------------------------------|---|
| PTOK, 2022 (Polska) | <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie IV stadium zaawansowania:</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi leczenie rozsialego NDRP ma charakter paliatywny.</p> <p>U pacjentów z rearanżacją ALK w pierwszej linii leczenia rekomenduje się stosowanie jednego z ALK TKI u chorych z rearanżacją genu ALK [I, A];</p> <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</i></p> <p><i>I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> |
| NCCN, 2022 (Stany Zjednoczone) | <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie IV stadium zaawansowania:</u></p> <p>U chorych ze stwierdzoną rearanżacją genu ALK w ramach pierwszej linii leczenia rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli wykryta przez I linię leczenia systemowego –preferowane: alektynib [kategoria 1] lub brygatynib [kategoria 1] lub lorlatynib [kategoria 1]; opcje alternatywne: cerytynib [kategoria 1]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: kryzotynib [kategoria 1]; • jeśli wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego – kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwanie, następnie alektynib [preferowane] lub brygatyn b [preferowane] lub lorlatynib [preferowane] lub cerytyn b [preferowane] lub kryzotyln b [kategoria 2A] <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>Kategoria 1 – W oparciu o dowody wysokiej jakości istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;</i></p> <p><i>Kategoria 2 – W oparciu o dowody niższej jakości istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;</i></p> |
| ASCO, 2020/2021 (Stany Zjednoczone) | <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie IV stadium zaawansowania:</u></p> <p>W ramach I linii leczenia pacjentów z wykrytą rearanżacją ALK zaleca się stosowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALK TKI: alektynibu lub brygatynibu (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna); • jeżeli te terapie są niedostępne należy zastosować inny ALK TKI: cerytynib lub kryzotynib (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna); <p><i>Nie podano siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.</i></p> |
| ESMO, 2020 (Europa) | <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie zaawansowanego/przerzutowego nowotworu:</u></p> <p>Wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów PS 0-2.</p> <p>U pacjentów ze stwierdzoną rearanżacją ALK w I linii leczenia rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie ALK TKI w tym kryzotynib [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4], cerytynib [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4], alektynib [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4] lub brygatyn b [I, A]; • U chorych ze zmianami w OUN zaleca się ALK TKI w tym alektynib [III, A], brygatynib [III, B] lub cerytynib [IV, B]; <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</i></p> <p><i>I - Dane naukowe z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania dotyczącego dobra jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badania z randomizacją bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną heterogenicznością;</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>A – Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;</i></p> |
| DGHO 2021 (Niemcy) | <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie IV stadium zaawansowania:</u></p> <p>U pacjentów ze stwierdzoną rearanżacją ALK w I linii leczenia rekomenduje się zastosowanie jednego z ALK TKI: alektyn bu, brygatynibu, cerytynibu oraz kryzotynibu;</p> <p><i>Nie podano siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.</i></p> |
| AIOM, 2019 (Włochy) | <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie zaawansowanego nowotworu:</u></p> <p>U pacjentów ze stwierdzoną rearanżacją ALK rekomenduje się zastosowanie jednego z ALK TKI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opcją z wyboru jest alektyn b zamiast kryzotynibu [jakość dowodów wg GRADE: umiarkowana; silna rekomendacja za stosowaniem]; • stosowanie kryzotynibu lub cerytynibu jest opcją z wyboru zamiast CHT [jakość dowodów wg GRADE: bardzo umiarkowana; silna rekomendacja za stosowaniem]; |

| | |
|-----------------------------------|--|
| SEOM, 2018 (Hiszpania) | <p><u>Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rekomenduje się zastosowanie jednego z ALK TKI: alektynibu [I, A] lub brygatynibu [I, B] lub cerytyn bu [I, A] lub kryzotynibu [I, A]. <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>A – dobre dowody by poprzeć rekomendację za lub przeciw;</i> <i>B – umiarkowane dowody by poprzeć rekomendację za lub przeciw;</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u> <i>I – dowody z ≥ 1 RCT;</i></p> |
|-----------------------------------|--|

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują że właściwe pozostawanie w leczeniu I linii pacjentów z rearanżacją genu ALK stanowi zastosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK.

Lorlatynib wskazany jest wyłącznie w wytycznych NCCN – jako lek preferowany razem z alektynibem oraz brygatynibem (jeśli mutacja została wykryta przez I linię leczenia systemowego) oraz alektynibem, brygatynibem i cerytynibem (jeśli mutacja została wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego).

Większość odnalezionych dokumentów została opracowana przed datami rejestracji lorlatynibu do stosowania w tej linii leczenia chorych na NDRP ALK+, tj. odpowiednio przed 3 marca 2021 r. na terenie USA oraz przed 28 stycznia 2022 r. na terenie UE.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

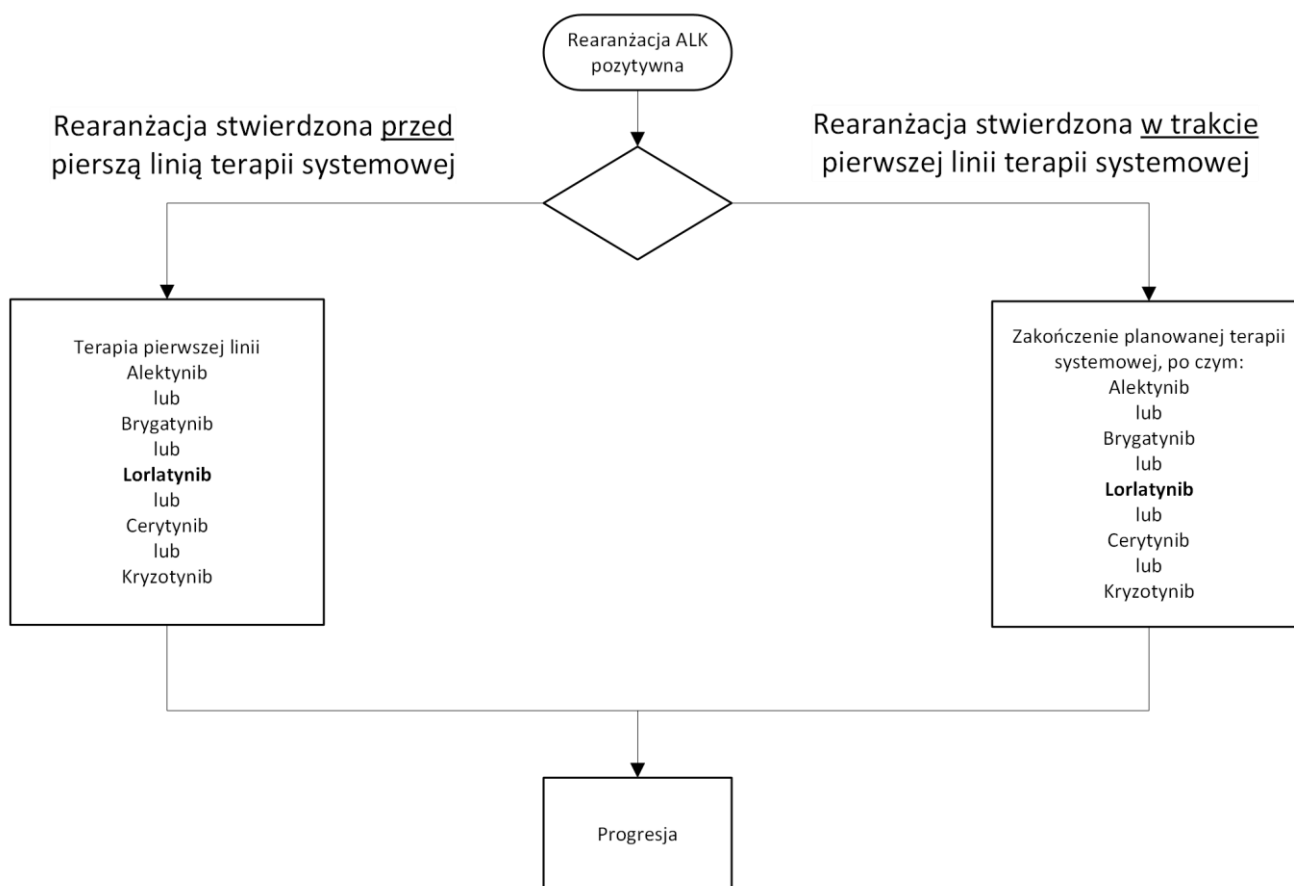
| Ekspertki kliniczne | Aktualnie stosowane technologie medyczne | Odsetek pacjentów stosujących | | Technologia najtańsza | Technologia najskuteczniejsza | Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne |
|--------------------------------------|---|-------------------------------|--|-----------------------|-------------------------------|---|
| | | aktualnie | w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii | | | |
| Dr hab. n. med. Robert Kieszko | 1 linia Kryzotynib, 2 linia Cerytynib, 3 linia Lorlatynib | 5 | 5 | | | Dane literaturowe |
| | 1 linia Kryzotynib, 2 linia Alektynib, 3 linia Lorlatynib | 5 | 5 | | | Dane literaturowe |
| | 1 linia Kryzotynib, 2 linia Brygatynib 3 linia Lorlatynib | 5 | 5 | | | Dane literaturowe |
| | 1 linia Cerytynib 2 linia Lorlatynib | 5 | 5 | | | Dane literaturowe |
| | 1 linia Brygatynib, 2 linia Lorlatynib | 40 | 20 | | | Dane literaturowe |
| | 1 linia Alektynib 2 linia Lorlatynib | 40 | 20 | | x | Dane literaturowe |
| Prof. Dr hab. n. med. Paweł Krawczyk | Kryzotynib | 1% | 1% | | | Inhibitor ALK 1. Generacji o najniższej skuteczności i nie chroniący przed przerzutami do OUN. Długie doświadczenie w jego stosowaniu (przyzwyczajenia lekarzy) |

| | | | | | | |
|--|---------------|-----|-----|---|---|--|
| | Cerytynib | 1% | 1% | | | Inhibitor ALK 2. Generacji o ograniczonej skuteczności i częstych działaniach niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (niechętnie stosowany przez lekarzy) |
| | Alektynib | 60% | 30% | | | Inhibitor ALK 2. Generacji o wysokiej skuteczności także w przypadku przerzutów do OUN. Najdłużej dostępny inhibitor 2. Generacji w Polsce (przyzwyczajenia lekarzy) |
| | Brygatynib | 20% | 10% | | | Inhibitor ALK 2. Generacji o wysokiej skuteczności także w przypadku przerzutów do OUN. Krótko dostępny w Polsce. |
| | Chemioterapia | 10% | 10% | x | X | W przypadku błędnej/długiej diagnostyki rearanżacji ALK lub braku spełnienia kryteriów programu lekowego B.6 |
| | BSC | 8% | 8% | x | x | Chorzy w złym stanie sprawności i z poważnymi chorobami współistniejącymi |

Tabela 10. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

| Pytanie | Agata Nowicka Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca |
|---|---|
| Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy związane z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. anaplastic lymphoma kinase), wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK z punktu widzenia chorego. | Kaszel, duszność, krwiotłucie, ból w klatce piersiowej, nawrotowe bądź przedłużające się zapalenia płuc, chrypka, zaburzenia połykania, zespół żyły głównej górnej, zespół Hornera, ból stawów, ogólne osłabienie, ubytek masy ciała, zaburzenia czucia powierzchniowego, objawy zakrzepowego zapalenia żył, inne objawy zespołów paranawrotowych |
| Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia? | Pacjenci chorujący na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca to w większości osoby w przeszłości niepalące tytoniu, relatywnie młode, nie rzadko z obecnością przerzutów do OUN. Są to często osoby czynne zawodowo. Do niedawna jedynym standardem postępowania była chemioterapia. Wdrożenie terapii ukierunkowanych molekularnie – inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK I generacji wpłynęło na przedłużenie przeżycia całkowitego i poprawiło komfort życia pacjentów. Ważna jest dostępność wielu opcji leczenia (kilku leków) w pierwszej linii, by można je zastosować w zależności od pacjenta. |
| Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? | Szybka i skuteczna diagnostyka molekularna metodą NGS. Szybkie wdrożenie leczenia z dostępem do nowoczesnych terapii i leków. |
| Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii. | Lorlatynib był zaprojektowany w celu uzyskania możliwości przenikania przez barierę krew – mózg. Jego niewątpliwymi zaletami jest efektywność w ośrodkowym układzie nerwowym oraz szerokie spektrum działania przeciwko najbardziej znanym mutacjom oporności na domenę kinazy ALK. Na podstawie badań wykazano, że zastosowanie lorlatynibu wiąże się z wysokimi odsetkami potwierdzonej, ogólnej i wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie, długim przeżyciem bez progresji choroby, a także utrzymaniem lub wręcz poprawą jakości życia chorych. |
| Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii. | Podczas przyjmowania leku mogą wystąpić działania niepożądane: hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, obrzęki obwodowe, neropatia obwodowa, spowolnienie mowy i aktywności umysłowej. |

3.5. Refundowane technologie medyczne



Rysunek 1. Schemat blokowy procesu terapeutycznego wnioskowanej populacji. Zgodnie z aktualnym brzemieniem wnioskowanego programu w przypadku stwierdzenia rearanżacji ALK w trakcie terapii systemowej możliwe jest zastosowanie wyłącznie kryzotynibu.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022.18), w leczeniu raka płuca (ICD-10: C.34) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach programu lekowego B.6: (u chorych z rearanżacją ALK w I linii leczenia wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu w stadiach zaawansowania miejscowego):
 - *alectinibum*,
 - *brigatinib*,
 - *ceritinibum*,
 - *crizotinibum*,
- W ramach katalogu chemioterapii (ogółem we wskazaniu C34, niezależnie od linii leczenia czy obecności mutacji ALK) :
 - *carboplatinum*,
 - *cisplatinum*,
 - *cyklophosphamidum*,
 - *docetaxelum*,
 - *doxorubicinum*,
 - *epirubicinum*,

- *etoposidum*,
- *gemcytabinum*,
- *ifosfamidum*,
- *irinotecanum*,
- *lanreotidum*,
- *methotrexatum*,
- *octreotidum*,
- *paclitaxelum*,
- *pemetreksed*,
- *topotecanum*,
- *vincristinum*,
- *vinorelbinum*,
- *gefitynibum* (u chorych z mutacją EGFR),
- *erlotinibum* (u chorych z mutacją EGFR),;

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|--------------------|--|---|
| Alektynib | „W chwili obecnej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 22/08/2022) finansowaniem ze środków publicznych w I linii leczenia u chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu w stadiach zaawansowania miejscowego (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienia (stopień IV) objęte są u chorych z rearanżacją w genie ALK lub ROS1 – kryzotylinb, a u chorych z rearanżacją w genie ALK – alektyn b, brygatynib, cerytynib.” | Wybór zasadny. Zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz aktualnym stanem finansowania w Polsce. |
| Brygatynib | | |
| Cerytynib | | |
| Kryzotylinb | | |

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|--|---|--------------------|
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub raka wielokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego (NOS)obecność rearanżacji w genie ALK zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego nowotworu obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki gl kokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca wiek powyżej 18 roku życia sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG | <ul style="list-style-type: none"> niedrobnokomórkowy rak płuca bez rearanżacji genu kinazy ALK wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego nowotworu (dopuszczano w porównaniu pośrednim badania, gdzie pacjenci mogli stosować wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego nowotworu, poszukując następnie wyników w podgrupie nie poddanej takiemu postępowaniu – ale wyjątek ten dotyczył tylko możliwości uprzedniego zastosowania chemioterapii) obecność przeciwwskazań do stosowania lorlatynbu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego | Brak uwag. |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> lorlatynib stosowany zgodnie z zapisami ChPL | <ul style="list-style-type: none"> dawkowanie niezgodne z ChPL Lorviqua | Brak uwag. |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> alektynib brygatynib cerytynib kryzotynib stosowane zgodnie z zapisami ChPL w porównaniu pośrednim dopuszczono włączenie badań uwzględniających jako komparator chemioterapię standardową lub oceniane inhibitory ALK w dawkach niezarejestrowanych celem zamknięcia sieci porównania pośredniego | <ul style="list-style-type: none"> komparator nie był wymagany w przypadku badań bez grupy kontrolnej dla lorlatynibu | |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite przeżycie wolne od progresji choroby/czas do progresji choroby odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa) czas trwania odpowiedzi na leczenie | <ul style="list-style-type: none"> inne niż uwzględniane punkty końcowe (ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie) | Brak uwag. |

| | | | |
|----------------------|--|---|------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie • odpowiedź zmian wewnątrzczaszkowych • przeżycie wolne od progresji zmian wewnątrzczaszkowych • jakość życia • bezpieczeństwo | | |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> • Lorlatyn b – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowe lub uaktualnione wyniki do włączonych badań pełnotekstowych • Porównanie pośrednie – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w postaci pełnotekstowej, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowe lub uaktualnione wyniki do włączonych badań pełnotekstowych | <ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowe | Brak uwag. |
| Inne kryteria | - | - | Brak uwag. |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 24.08.2022 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.12.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- jedno badanie oceniające lorlatynib:
 - CROWN [NCT03052608] – LOR 100 mg QD [1 raz dziennie] vs KRY 250 mg BID [2 razy dziennie] – publikacje Shaw 2020 oraz Solomon 2022;
- siedem badań oceniających komparatory uwzględnione w porównaniu pośrednim:
 - ALEX [BO28984, NCT02075840] – ALE 600 mg BID vs KRY 250 mg BID – publikacje Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020;
 - ALESIA [NCT02838420] – ALE 600 mg BID vs KRY 250 mg BID – publikacja Zhou 2019;
 - ALTA-1L [NCT02737501] – BRY 180 mg QD vs KRY 250 mg BID – publikacje Camidge 2018, Camidge 2020, Camidge 2021, Garcia Campelo 2021;
 - ASCEND-4 [NCT01828099] – CER 750 mg QD vs CHT – publikacja Soria 2017;
 - ASCEND-8 [NCT02299505] – CER 450 mg QD vs CER 750 mg QD – publikacja Cho 2019;
 - PROFILE 1014 [NCT01154140] – KRY 250 mg BID vs CHT – publikacje Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018a;
 - PROFILE 1029 [NCT01639001] – KRY 250 mg BID vs CHT – publikacja Wu 2018.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Interwencja | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|--|
| LOR vs KRY | | | | |
| <p>CROWN NCT03052608 (Shaw 2020, Solomon 2022, Solomon 2022a) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p> | <p>Randomizowane niezaślepienie badanie <u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> Mediana 18,3 miesiąca dla LOR Mediana 14,8 miesiąca dla KRY <u>Liczba ośrodków:</u> 104 (w 23 krajach); w tym 4 w Polsce</p> | <p>Do badania włączano chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecną rearanżacją ALK, wcześniej nieleczzonego systemowo. <u>Liczba pacjentów</u> LOR: 149 KRY: 147</p> | <ul style="list-style-type: none"> Lorlatynib (LOR) doustnie w dawce 100 mg 1 x dziennie (QD), w cyklach 28-dniowych Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 x dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg), w cyklach 28-dniowych | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS w ocenie zaślepionej niezależnej komisji <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS ORR IC-ORR IC-TTP DR IC-DR TTR IC-TTR PFS2 |
| ALE vs KRY | | | | |
| <p>ALEX NCT02075840 (Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche</p> | <p><u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> Mediana 37,8 miesiąca dla ALE Mediana 23,0 miesiąca dla KRY <u>Liczba ośrodków:</u> 98</p> | <p><u>Liczba pacjentów</u> ALE: 152 KRY: 151</p> | <ul style="list-style-type: none"> Alektynib (ALE) doustnie w dawce 600 mg 2 x dziennie (BID) (dawka dobową 1200 mg) z jedzeniem Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 x dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg) z jedzeniem lub bez niego | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS Odsetek pacjentów ze zdarzeniem PFS <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ORR DOR OS Odsetek pacjentów z progresją OUN |
| <p>ALESIA NCT02838420 (Zhou 2019) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche</p> | <p><u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> Mediana 16,2 miesiąca dla ALE Mediana 15,0 miesiąca dla KRY <u>Liczba ośrodków:</u> 21</p> | <p><u>Liczba pacjentów</u> ALE: 125 KRY: 62</p> | <ul style="list-style-type: none"> Alektynib (ALE) doustnie z jedzeniem w dawce 600 mg 2 x dziennie (BID) (dawka dobową 1200 mg) (4 kapsułki po 150 mg BID) Kryzotynib (KRY) z jedzeniem lub na czczo w dawce 250 mg 2 x dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg) | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS w ocenie niezależnej komisji Odsetek pacjentów z CR lub PR |

| | | | | |
|---|--|--|--|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Czas do progresji w OUN • DOR • OS |
| BRY vs KRY | | | | |
| <p>ALTA-1L NCT02737501 (Camidge 2018, Camidge 2020, Camidge 2021, Garcia Campelo 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Ariad Pharmaceuticals</p> | <p><u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> Mediana 15,2 miesiąca dla BRY Mediana 40,4 miesiąca dla KRY <u>Liczba ośrodków:</u> 124</p> | <p><u>Liczba pacjentów</u> BRY: 137 KRY: 138</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Brygatyn b (BRY) doustnie w dawce 90 mg 1 x dziennie (QD) przez pierwsze 7 dni badania (lead-in), następnie w dawce 180 mg 1 x dziennie (QD) • Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 x dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg) | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR • Wewnątrzczaszkowy ORR • Wewnątrzczaszkowy PFS • OS • DOR • TTR |
| CER 750 vs CHT | | | | |
| <p>ASCEND-4 NCT01828099 (Soria 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p> | <p><u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> Mediana 19,7 <u>Liczba ośrodków:</u> 134</p> | <p><u>Liczba pacjentów</u> CER 750: 189 CHT: 187</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Cerytyn b (CER) doustnie na czczo w dawce 750 mg 1 x dziennie (QD) (5 x 150 mg kapsułka) • Chemioterapia (CHT) dożylna: cisplatyna w dawce 75 mg/m² lub karboplatyna AUC 5-5 plus pemetreksed w dawce 500 mg/m² w cyklach co 21 dni. Pacjenci, którzy ukończyli cztery cykle chemioterapii bez progresji choroby, otrzymywali pemetreksed (500 mg/m²) co 21 dni. | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS w ocenie niezależnej komisji <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR • DOR • TTR |
| CER 450 vs CER 750 | | | | |
| <p>ASCEND-8 NCT02299505 (Cho 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p> | <p>Badanie Fazy I <u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> Mediana 14,3 <u>Liczba ośrodków:</u> 87</p> | <p><u>Liczba pacjentów</u> CER 450: 108 CER 750: 111</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Cerytyn b (CER) doustnie na czczo w dawce 750 mg/dzień QD • Cerytyn b (CER) doustnie z jedzeniem w dawce 450 mg/dzień QD | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Farmakokinetyka (AUC_{last}, AUC_{0-24h}, C_{max}, T_{max}, T_{last}, R_{acc}, and CL_{ss}/F) <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR • DOR |
| KRY vs CHT | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| <p>PROFILE 1014 NCT01154140 (Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p> | <p><u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> Mediana 16,7 miesiąca dla CHT Mediana 17,4 miesiąca dla KRY <u>Liczba ośrodków:</u> 122</p> | <p><u>Liczba pacjentów</u> KRY: 172 CHT: 171</p> | <ul style="list-style-type: none"> Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 x dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg) Chemioterapia dożylna: cisplatyna w dawce 75 mg/m² lub karboplatyna AUC 5-6ml/min + pemetreksed w dawce 500 mg/m² w cyklach co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS ORR DOR TTR IC-TTP EC-TTP |
| <p>PROFILE 1029 NCT01639001 (Wu 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p> | <p><u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> Mediana 21,6 miesiąca dla CHT Mediana 22,5 miesiąca dla KRY <u>Liczba ośrodków:</u> 35</p> | <p><u>Liczba pacjentów</u> KRY: 104 CHT: 103</p> | <ul style="list-style-type: none"> Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 x dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg) Chemioterapia dożylna, cisplatyna w dawce 75 mg/m² lub karboplatyna AUC 5-6 ml/min i pemetreksed w dawce 500 mg/m² w cyklach co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS ORR DOR TTR IC-TTP EC-TTP |

Tabela 14. Zestawienie kryteriów włączenia badań uwzględnionych w metaanalizie wnioskodawcy

| Badanie | Charakterystyka nowotworu | Linia leczenia | ECOG | Przerzuty do OUN | Wiek |
|--------------|---|--|------|--|--|
| CROWN | <ul style="list-style-type: none"> NDRP w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK ≥ 1 mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1, która wcześniej nie była napromieniowana | Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej | 0-2 | <p>Przerzuty do OUN są dopuszczalne, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> przerzuty są bezobjawowe: nie wymagają leczenia kortykosteroidami albo pacjent przyjmuje stabilną lub zmniejszającą się dawkę ≤ 10 mg/dzień prednizonu, lub leczenie wcześniej zdiagnozowanych przerzutów zostało zakończone z pełnym ustąpieniem ostrych powikłań radioterapii lub zabiegu chirurgicznego przed randomizacją oraz jeśli leczenie kortykosteroidami tych przerzutów zostało wycofane na co najmniej 4 tygodnie przy zachowaniu stabilności neurologicznej, lub występuje karcynomatoza opon mózgowych (LMD) lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (CM) widoczna w MRI, lub jeżeli dodatni wynik cytologiczny płynu mózgowordzeniowego (CSF) jest dostępny | ≥18 lat (lub ≥20 według lokalnych regulacji niektórych ośrodków) |
| ALEX | <ul style="list-style-type: none"> NDRP w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK Mierzalna choroba według kryteriów RECIST 1.1 | Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej | 0-2 | Dopuszczalne są wcześniejsze przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, jeśli są bezobjawowe i zostały przypadkowo zdiagnozowane na początku badania. Jeśli u pacjentów występują objawy | ≥18 lat |

| | | | | | |
|---------------------|--|--|-----|---|--|
| | | | | neurologiczne związane z przerzutami do OUN, muszą oni przejść radioterapię całego mózgu lub napromienianie nożem gamma ≥ 14 dni przed włączeniem do badania i być stabilni klinicznie | |
| ALESIA | <ul style="list-style-type: none"> NDRP w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK Mierzalna choroba według kryteriów RECIST 1.1 | Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej | 0-2 | Dopuszczalne są wcześniejsze przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, jeśli są bezobjawowe i zostały przypadkowo zdiagnozowane na początku badania. Jeśli u pacjentów występują objawy neurologiczne związane z przerzutami do OUN, muszą oni przejść radioterapię całego mózgu lub napromienianie nożem gamma ≥ 14 dni przed włączeniem do badania i być stabilni klinicznie | ≥ 18 lat |
| ALTA-1L | <ul style="list-style-type: none"> NDRP w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK ≥ 1 mierzalna docelowa wg RECIST 1.1 | Brak wcześniejszej terapii inhibitorami ALK, możliwa wcześniejsza chemioterapia choroby zaawansowanej (chemioterapię ogółem otrzymało około 27% chorych) | 0-2 | Dopuszczono przerzuty do OUN bezobjawowe podczas skryningu przy braku konieczności zwiększenia dawki kortykosteroidów w ciągu 7 dni przed randomizacją Jeśli u pacjenta występuje nasilenie objawów lub oznak neurologicznych z powodu przerzutów do OUN, pacjent musi ukończyć terapię miejscową i być stabilny neurologicznie (bez konieczności zwiększania dawki kortykosteroidów lub stosowania leków przeciwdrgawkowych) w ciągu 7 dni przed randomizacją | ≥ 18 lat |
| PROFILE 1014 | <ul style="list-style-type: none"> NDRP niepłaskonabłonkowy (non-squamous), lokalnie zaawansowany, nawrotowy lub przerzutowy, z rearanżacją genu ALK Mierzalna choroba według kryteriów RECIST 1. | Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej | 0-2 | Pacjenci z przerzutami do mózgu kwalifikują się tylko wtedy, gdy są odpowiednio leczeni i stabilni neurologicznie, nie wymagają stosowania kortykosteroidów, np. deksametazonu, przez ≥ 2 tygodnie i nie przyjmują leków przeciwwskazanych w kryteriach wykluczenia | ≥ 18 lat (lub ≥ 20 , lub ≤ 65 według lokalnych regulacji niektórych ośrodków) |
| PROFILE 1029 | <ul style="list-style-type: none"> NDRP niepłaskonabłonkowy (non-squamous), lokalnie zaawansowany, nawrotowy lub przerzutowy, z rearanżacją genu ALK Mierzalna choroba według kryteriów RECIST 1.1 | Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej | 0-2 | Pacjenci z przerzutami do mózgu kwalifikują się tylko wtedy, gdy są odpowiednio leczeni i stabilni neurologicznie przez ≥ 2 tygodnie przed włączeniem do badania | ≥ 18 lat |
| ASCEND-4 | <ul style="list-style-type: none"> NDRP niepłaskonabłonkowy (non-squamous) w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK | Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej | 0-2 | Dopuszczono klinicznie i neurologicznie stabilne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niewymagające zwiększania dawek steroidów w ciągu 2 tygodni przed skryningiem (konieczne do redukcji objawów ze strony OUN) | ≥ 18 lat |

| | | | | | |
|-----------------|---|---|-----|--|---------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> Mierzalna choroba według kryteriów RECIST 1.1 | | | | |
| ASCEND-8 | <ul style="list-style-type: none"> NDRP w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK ≥ 1 mierzalna docelowa wg RECIST 1.1 | Możliwa wcześniejsza terapia inhibitorami ALK oraz chemioterapia choroby zaawansowanej (podano wyniki w podgrupie chorych nieotrzymujących wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej) | 0-2 | Dopuszczono bezobjawowe lub neurologicznie stabilne przerzuty do OUN | ≥ 18 lat |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 6.2.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

| Study | Risk of bias domains | | | | | Overall |
|-----------------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | |
| CROWN (PFS) | + | + | + | + | + | + |
| CROWN (OS) | + | + | + | + | + | + |
| CROWN (ORR) | + | + | + | + | + | + |
| CROWN (PROs) | + | + | + | - | + | - |
| CROWN (Safety) | + | + | + | - | + | - |
| ALEX (PFS) | + | + | - | + | + | - |
| ALEX (OS) | + | + | - | + | + | - |
| ALEX (ORR) | + | + | - | - | + | - |
| ALEX (PROs) | + | + | X | - | + | X |
| ALEX (Safety) | + | + | - | - | + | - |
| ALESSIA (PFS) | + | + | + | + | + | + |
| ALESSIA (OS) | + | + | + | + | + | + |
| ALESSIA (ORR) | + | + | + | - | + | - |
| ALESSIA (Safety) | + | + | + | - | + | - |
| ALTA-1L (PFS) | + | + | + | + | + | + |
| ALTA-1L (OS) | + | + | + | + | + | X |
| ALTA-1L (ORR) | + | + | + | + | + | + |
| ALTA-1L (PROs) | + | + | X | - | + | X |
| ALTA-1L (Safety) | + | + | + | - | + | - |
| ASCEND-4 (PFS) | + | - | + | + | - | - |
| ASCEND-4 (OS) | + | - | + | + | - | X |
| ASCEND-4 (ORR) | + | - | + | + | - | - |
| ASCEND-4 (PROs) | + | - | + | - | - | - |
| ASCEND-4 (Safety) | + | - | + | - | - | - |
| ASCEND-8 (PFS) | + | + | + | + | - | - |
| ASCEND-8 (OS) | + | + | + | + | - | - |
| ASCEND-8 (ORR) | + | + | + | + | - | - |
| ASCEND-8 (Safety) | + | + | + | - | - | - |
| PROFILE 1014 (PFS) | + | + | + | + | - | - |
| PROFILE 1014 (OS) | + | + | + | + | - | X |
| PROFILE 1014 (ORR) | + | + | + | + | - | - |
| PROFILE 1014 (PROs) | + | + | + | - | - | - |
| PROFILE 1014 (Safety) | + | + | + | - | - | - |
| PROFILE 1029 (PFS) | + | + | + | + | - | - |
| PROFILE 1029 (OS) | + | + | + | + | - | X |
| PROFILE 1029 (ORR) | + | + | + | + | - | - |
| PROFILE 1029 (PROs) | + | + | + | - | - | - |
| PROFILE 1029 (Safety) | + | + | + | - | - | - |

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Rysunek 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań włączonych do metaanalizy z wykorzystaniem narzędzia RoB2. Opracowanie własne na podstawie oceny wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W badaniu CROWN nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji – pacjenci i badacze byli świadomi podawanych leków. Należy jednak zaznaczyć, że punkty końcowe dotyczące PFS i odpowiedzi na leczenie (oprócz oceny lokalnej) była oceniana przez niezależną zaślepioną komisję centralną [BIRC], co zmniejszało ryzyko popełnienia błędu systematycznego.”
- „W badaniu CROWN dane dotyczące przeżycia całkowitego były jeszcze niedojrzałe, co ogranicza wiarygodną ocenę tego punktu końcowego. Ograniczenie to dotyczy także innych badań włączonych do porównania pośredniego, nawet w badaniu ALEX, gdzie podano wyniki 5-letniego OS oceniono je jako jeszcze niedojrzałe, aby przeprowadzić wiarygodną analizę (Mok 2020).”
- „Przeżycie całkowite, jak i oceniany w badaniu CROWN dodatkowy punkt końcowy, czyli przeżycie wolne od progresji choroby w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (PFS2) (liczone od randomizacji), są obciążone różnicami pomiędzy grupami w rodzajach interwencji stosowanych w kolejnych liniach leczenia przeciwnowotworowego (np. różnice w częstościach zastosowania inhibitorów ALK i chemioterapii standardowej).”
- „W badaniu ALEX około jedna trzecia pacjentów poddanych randomizacji nie wzięła udziału w ocenie PROs, co stanowi wyższy odsetek niż w innych publikacjach. Może to wynikać z zastosowania urządzeń elektronicznych w badaniu, w którym kwestionariusze musiały być wypełniane w domu co 4 tygodnie, w przeciwieństwie do oceny w miejscu badania co 8 tygodni. Autorzy podkreślają, że czynniki te są prawdopodobnie niezależne od leczenia i niezwiązane z wynikiem, nie mogą jednak wykluczyć wprowadzenia błędu selekcji – z tego powodu wyniki te należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę, że tylko wybrana część populacji ITT dostarczyła danych do analizy (Pérol 2019).”
- „W badaniu ALTA-1L wyniki przeżycia całkowitego (OS) mogą zostać znacząco zaburzone przez przejście pacjentów z grupy kryzotylibu na brygatynib w ramach procedury cross-over, autorzy przedstawili jednak wyniki analiz skorygowanych, które uwzględniono w ramach analiz wrażliwości w porównaniu pośrednim.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Dla daty odcięcia danych 20 września 2021 w badaniu CROWN dla PFS również nie osiągnięto mediany w grupie lorlatynibu.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ocenę skuteczności lorlatynibu w stosunku do refundowanych komparatorów oparto o metaanalizę sieciową. Skuteczność lorlatynibu względem kryzotylibu przyjęto na podstawie badania CROWN. Do NMA włączono dodatkowo 7 badań RCT; w tym 3 badania (ASCEND-4, PROFILE 1014, PROFILE 1029) które nie oceniały komparatorów (innych niż kryzotylib) i zostały uwzględnione celem stworzenia sieci. Szczegóły dot. metodyki włączonych badań przedstawiono w rozdziale 4.1.3.1. niniejszego raportu.

Porównanie pośrednie przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS),
- przeżycia całkowitego (OS),
- czasu do progresji wewnątrzczaszkowej (IC TTP),
- czasu do progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia (IC TTP CR),
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR),
- obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkową (IC ORR),
- jakości życia,
- zdarzeń niepożądanych;

Definicje punktów końcowych oraz ich raportowanie w poszczególnych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zestawienie punktów końcowych z badań wykorzystanych w analizie

| Punkt końcowy | CROWN | ALEX | ALESIA | ALTA-1L | PROFILE 1014 | PROFILE 1029 | ASCEND-4 | ASCEND-8 |
|--------------------|--|------|--------|---------|--------------|--------------|----------|----------|
| Skuteczność | | | | | | | | |
| PFS | Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|--|--|---|---|---|---|---|---|---|
| | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| OS | Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny | | | | | | | |
| | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | □ |
| IC PFS | Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby wewnątrzczaszkowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny | | | | | | | |
| | ■ | □ | □ | ■ | □ | □ | □ | □ |
| IC TTP | Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby wewnątrzczaszkowej | | | | | | | |
| | ■ | □ | □ | □ | ■ | □ | □ | □ |
| IC TTP CR | Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia względem pozaczaszkowej progresji lub zgonu (analiza typu competing risk, współzawodniczącego ryzyka) | | | | | | | |
| | ■ | ■ | ■ | ■ | □ | ■ | □ | □ |
| ORR | Uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST | | | | | | | |
| | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| IC ORR | Uzyskanie całkowitej lub częściowej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST, w populacji pacjentów z wyjściowo obecnymi zmianami w OUN (mierzalnymi lub niemierzalnymi) | | | | | | | |
| | ■ | ■ | ■ | ■ | □ | □ | □ | □ |
| QLQ C30 | Zmiana od wartości wyjściowej ogólnego wskaźnika jakości życia (global QoL) kwestionariusza EORTC QLQ C30 | | | | | | | |
| | ■ | □ | □ | □ | □ | ■ | ■ | □ |
| TTD QoL | Czas do pogorszenia (zmniejszenie o ≥ 10 punktów) ogólnego wskaźnika jakości życia (global QoL) kwestionariusza EORTC QLQ C30 | | | | | | | |
| | ■ | ■ | □ | ■ | □ | □ | □ | □ |
| TTD CS | Czas do pogorszenia (zmniejszenie o ≥ 10 punktów) złożonego wskaźnika objawów (duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej) modułu EORTC QLQ-LC13 | | | | | | | |
| | ■ | ■ | □ | ■ | □ | ■ | ■ | □ |
| Bezpieczeństwo | | | | | | | | |
| Jakiegokolwiek AEs | ■ | ■ | ■ | ■ | □ | □ | □ | □ |
| AEs ≥ 3 stopnia nasilenia | ■ | ■ | ■ | ■ | □ | □ | □ | □ |
| SAEs | ■ | ■ | ■ | □ | □ | □ | □ | □ |
| AEs prowadzące do zakończenia leczenia | ■ | ■ | ■ | ■ | □ | ■ | □ | □ |
| AEs prowadzące do zgonu | ■ | ■ | ■ | ■ | □ | □ | □ | □ |

Meta-analizę przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu R: *gemtc* (w wersji 1.0-1). Dopasowanie modeli oceniano na podstawie DIC (ang. deviance information criterion). Dla każdego z punktów końcowych za lepiej dopasowany uznano model efektów stałych. Przeprowadzono 450 000 iteracji próbkowania MCMC (ang. Markov chain Monte Carlo; z czego 200 000 odrzucono), równoległe w czterech łańcuchach. Wybrano nie informacyjne rozkłady aprioryczne. Założenia dot. rozkładów oraz modele wykorzystane dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zestawienie założeń i doboru modeli do analizowanych punktów końcowych

| Punkt końcowy | Zakładany rozkład | Funkcja wiążąca w modelu regresji | Wprowadzane dane |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|--|
| PFS OS TTP TTD QoL TTD CS | normalny | identycznościowa | Logarytm HR, błąd standardowy logarytmu HR |

| | | | |
|---|------------|-------|--|
| Odpowiedź na leczenie Ocena bezpieczeństwa | dwumianowy | logit | Liczba chorych uzyskujących oceniany punkt końcowy, liczba wszystkich chorych w grupie |
|---|------------|-------|--|

Wyniki przedstawiono jako HR dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia oraz OR dla dychotomicznych punktów końcowych. Przedstawiono również rankingi terapii wg. miary SUCRA (ang. surface under the cumulative ranking) dla każdego z punktów końcowych.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, bez zaślepienia, CROWN, ale o prawidłowej metodyce i mocy statystycznej wystarczającej do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego, w którym oceniano skuteczność kliniczną w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) i bezpieczeństwo terapii lorlatynibem (LOR) w odniesieniu do leczenia inhibitorem ALK I generacji – kryzotynibem (KRY) w populacji dorosłych pacjentów, z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z rearanżacją genu ALK, wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Dodatkowo zidentyfikowano także jedno badania obserwacyjne (Solomon 2018), w którym oceniano monoterapię lorlatynibem w 6 różnych kohortach, z tego jedna przedstawiała docelową populację, w której wyróżniono podgrupę wcześniej nieleczonych pacjentów z NDRP i rearanżacją genu ALK (EXP1).”
- „Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lorlatynib ze zidentyfikowanymi jako komparatory inhibitorami ALK II generacji, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego za pomocą metaanalizy sieciowej, a takie podejście wiąże się z ograniczeniami ze względu na różnice pomiędzy badaniami i badanymi populacjami. Dostępność danych dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach włączonych do sieci warunkowała możliwość oceny danego punktu końcowego – z powodu braku niektórych danych porównanie nie mogło być wykonane dla wszystkich punktów końcowych, jak również w ocenie danego punktu końcowego nie zawsze było możliwe porównanie ze wszystkimi zakładanymi komparatorami. Ponadto konieczne było dopuszczenie włączenia badań uwzględniających jako komparator chemioterapię standardową lub inhibitory ALK w dawkach niezarejestrowanych celem zamknięcia sieci porównania pośredniego.”
- „W porównaniu pośrednim starano się również porównać lorlatynib z pozostałymi komparatorami w zakresie przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej, ale dane dla tego punktu końcowego były szczątkowe – obliczenia wykonano na podstawie informacji otrzymanych od zleceniodawcy.”

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z wariantu podstawowego metaanalizy przedstawionej przez wnioskodawcę. Wyniki z wariantów wrażliwości oraz analiz w podgrupach przedstawiono w rozdziałach 6.4 (analiza skuteczności) oraz 6.5 (analiza bezpieczeństwa) AKL wnioskodawcy.

Tabela 17. Wyniki metaanalizy sieciowej. Wariant podstawowy oceny. Model efektów stałych. Wyróżniono wyniki istotne statystycznie

| Punkt końcowy | LOR vs | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | KRY | ALE | BRY | CER 450 |
| Skuteczność kliniczna | | | | |
| HR (95% CrI) | | | | |
| PFS | 0,28 (0,19; 0,41) | 0,61 (0,38; 0,99) | 0,54 (0,31; 0,93) | 0,31 (0,15; 0,66) |
| OS | 0,72 (0,41; 1,26) | 1,24 (0,64; 2,38) | 0,89 (0,44; 1,78) | - |
| Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (IC PFS) | | | | |
| Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej (IC TTP CR) | 0,06 (0,02; 0,18) | 0,39 (0,12; 1,27) | 0,20 (0,05; 0,73) | - |

| | | | | |
|---|---------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
| Czasu do pogorszenia ogólnego wskaźnika jakości życia (TTD QoL) | 0,92 (0,65; 1,30) | 1,28 (0,61; 2,66) | 1,31 (0,80; 2,16) | - |
| Czasu do pogorszenia złożonego wskaźnika objawów oddechowych (TTD CS) | 1,09 (0,82; 1,44) | 0,99 (0,60; 1,65) | 1,34 (0,83; 2,18) | - |
| OR (95% CrI) | | | | |
| ORR | 2,42 (1,46; 4,03) | 1,25 (0,62; 2,51) | 1,36 (0,66; 2,82) | 1,36 (0,45; 4,09) |
| Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC ORR) | 9,11 (3,20; 28,19) | 1,62 (0,47; 5,91) | 0,73 (0,16; 3,26) | - |
| Bezpieczeństwo | | | | |
| OR (95% CrI) | | | | |
| AEs 3-4 | 2,38 (1,44; 3,95) | 3,40 (1,83; 6,37) | 1,31 (0,65; 2,67) | - |
| SAEs | 1,38 (0,50; 3,78) | 1,49 (0,44; 5,45) | - | - |
| AEs prowadzące do zakończenia leczenia | 0,72 (0,31; 1,65) | 0,79 (0,29; 2,15) | 0,45 (0,14; 1,40) | - |

Tabela 18. Ranking interwencji wg. SUCRA

| Punkt końcowy | LOR | KRY | ALE | BRY | CER 450 |
|---|------|------|------|------|---------|
| Skuteczność | | | | | |
| SUCRA (%) | | | | | |
| PFS | 99,4 | 38,3 | 78,2 | 70,6 | 43,6 |
| OS | 59,0 | 9,5 | 87,2 | 44,3 | - |
| IC PFS | | | | | |
| IC TTP CR | 97,6 | 0,0 | 66,8 | 35,4 | - |
| TTD QoL | 32,2 | 30,1 | 51,5 | 86,2 | - |
| TTD CS | 36,0 | 16,8 | 68,4 | 78,9 | - |
| ORR | 58,2 | 20,3 | 68,9 | 62,0 | 62,4 |
| IC ORR | 70,2 | 0,0 | 44,2 | 85,6 | - |
| Bezpieczeństwo | | | | | |
| AEs 3-4 | 7,6 | 67,3 | 99,0 | 26,1 | - |
| SAEs | 14,2 | 74,1 | 61,7 | - | - |
| AEs prowadzące do zakończenia leczenia | 79,1 | 49,2 | 60,9 | 10,9 | - |

PFS (Przeżycie wolne od progresji)

Stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu w populacji stosującej lorlatynib w porównaniu do każdego z komparatorów:

- LOR vs KRY - HR 0,28, 95% CrI 0,19; 0,41;
- LOR vs ALE - HR 0,61, 95% CrI 0,38; 0,99;
- LOR vs BRY- HR 0,54, 95% CrI 0,31; 0,93;
- LOR vs CER 450- HR 0,31, 95% CrI 0,15; 0,66.

Lorlatynib osiągnął najwyższe miejsce w rankingu wg. SUCRA.

OS (Przeżycie całkowite)

Nie stwierdzono istotnych różnic między lorlatynibem a komparatorami w zakresie przeżycia całkowitego. Lorlatynib osiągnął drugie miejsce w rankingu wg. SUCRA.

IC PFS (Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej)**IC TTP CR (Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej)**

Stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej lub zgonu w populacji stosującej lorlatynib w porównaniu z kryzotynibem (HR 0,06, 95% CrI 0,02; 0,18) oraz brygatynibem (HR 0,20 95% CrI 0,05; 0,73). Nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z alektynibem. Lorlatynib osiągnął najwyższe miejsce w rankingu wg. SUCRA.

ORR (Obiektywna odpowiedź na leczenie)

Stwierdzono istotnie większą szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi w populacji stosującej lorlatynib w porównaniu z kryzotynibem (OR 2,42, 95% CrI 1,46; 4,03). Nie odnotowano istotnych różnic w porównaniu z brygatynibem. Lorlatynib osiągnął czwarte miejsce w rankingu wg. SUCRA za alektynibem, brygatynibem oraz certynibem w dawce 450.

IC ORR (Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa)

Stwierdzono istotnie większą szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej w populacji stosującej lorlatynib w porównaniu z kryzotynibem (OR 9,11, 95% CrI 3,20; 28,19). Nie odnotowano istotnych różnic w porównaniu z brygatynibem. Lorlatynib osiągnął drugie miejsce w rankingu wg. SUCRA za brygatynibem.

TTD QoL (Czasu do pogorszenia ogólnego wskaźnika jakości życia)

Nie stwierdzono istotnych różnic między lorlatynibem a komparatorami w zakresie czasu do pogorszenia ogólnego wskaźnika jakości życia. Lorlatynib osiągnął trzecie miejsce w rankingu wg. SUCRA, za brygatynibem oraz alektynibem.

TTD CS (Czasu do pogorszenia złożonego wskaźnika objawów oddechowych)

Nie stwierdzono istotnych różnic między lorlatynibem a komparatorami w zakresie czasu do pogorszenia złożonego wskaźnika objawów oddechowych. Lorlatynib osiągnął trzecie miejsce w rankingu wg. SUCRA, za brygatynibem oraz alektynibem.

AEs 3-4 (Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia)

Stwierdzono istotnie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia w populacji stosującej lorlatynib w porównaniu z kryzotynibem (OR 2,38, 95% CrI 1,44; 3,95) oraz alektynibem (OR 3,40, 95% CrI 1,83; 6,37). Nie odnotowano istotnych różnic w porównaniu z brygatynibem. Lorlatynib osiągnął pierwsze miejsce w rankingu wg. SUCRA.

SAEs (Ciężkie zdarzenia niepożądane)

Nie stwierdzono istotnych różnic między lorlatynibem a komparatorami w zakresie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Lorlatynib osiągnął trzecie miejsce w rankingu wg. SUCRA, za kryzotynibem i alektynibem.

AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Nie stwierdzono istotnych różnic między lorlatynibem a komparatorami w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. Lorlatynib osiągnął pierwsze miejsce w rankingu wg. SUCRA.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo wnioskowanej technologii.

Wnioskodawca zidentyfikował 4 badania dotyczące oceny bezpieczeństwa (Omar 2021, Sisi 2022, Waliany 2021 oraz Zhou 2021) które nie zostały włączone do głównej analizy. Wyniki przedstawiono w rozdziale 8 AKL wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Charakterystyka produktu leczniczego

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: hipercholesterolemia (81,1%), hipertriglicerydemia (67,2%), obrzęki (55,7%), neuropatia obwodowa (43,7%), zwiększenie masy ciała (30,9%), zaburzenia funkcji poznawczych (27,7%), zmęczenie (27,3%), ból stawów (23,5%), biegunka (22,9%) oraz zaburzenia nastroju (21,0%).

Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 7,4% pacjentów otrzymujących lorlatynib. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zaburzenia funkcji poznawczych i nieinfekcyjne zapalenie płuc.

Konieczność zmniejszenia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiła u 20,0% pacjentów otrzymujących lorlatynib. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były obrzęki i neuropatia obwodowa. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 3,2% pacjentów przyjmujących lorlatynib. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były objawy zaburzeń funkcji poznawczych, neuropatia obwodowa, nieinfekcyjne zapalenie płuc i zaburzenia psychiatryczne.

URPL

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

EMA

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/5 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Lorviqua jest hipercholesterolemia (wysokie stężenie cholesterolu we krwi), hipertrójglicerydemia (wysokie stężenie trójglicerydów, rodzaju tłuszczu we krwi), obrzęki (gromadzenie się płynów), neuropatia obwodowa (uszkodzenie nerwów w dloniach i stopach), zwiększenie masy ciała, problemy z myśleniem, uczeniem się i pamięcią, zmęczenie, artralgia (ból stawów), biegunka i wpływ na nastrój. Najczęstsze ciężkie (serious) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lorviqua (które mogą dotyczyć więcej niż 1 na 100 osób) to problemy z myśleniem, uczeniem się i pamięcią oraz zapalenie płuc (pneumonitis)

W European database of suspected adverse drug reaction report, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 317 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu Lorviqua (lorlatynib) (stan na 20.08.2022 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia układu nerwowego (n = 85; 26,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 79; 24,9%), zaburzenia psychiatryczne (n = 66; 20,8%), badania diagnostyczne (n = 64; 20,2%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 52; 16,4%) oraz zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 50; 15,8%).

4.3. Komentarz Agencji

Ocenę skuteczności lorlatynibu w stosunku do refundowanych komparatorów oparto o metaanalizę sieciową. Skuteczność lorlatynibu względem kryzotynibu przyjęto na podstawie badania CROWN. Do NMA włączono dodatkowo 7 badań RCT.

W porównaniu z inhibitorami I i II generacji refundowanymi w polskich warunkach, lorlatynib istotnie statystycznie zmniejszył ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu z każdym z komparatorów.

W żadnym z porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w żadnym z porównań dla punktów końcowych dot. jakości życia. Stwierdzono istotnie większą szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi oraz obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej w populacji stosującej lorlatynib w porównaniu z kryzotynibem.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania lorlatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Lorlatynib porównano z kryzotynibem, alektynibem, brygatynibem i cerytynibem.

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Z uwagi na wnioskowaną kategorię dostępności uznano, iż perspektywa wspólna będzie tożsama z perspektywą NFZ.

Horyzont czasowy

30-letni (odpowiadający horyzontowi dożywania)

Dyskontowanie

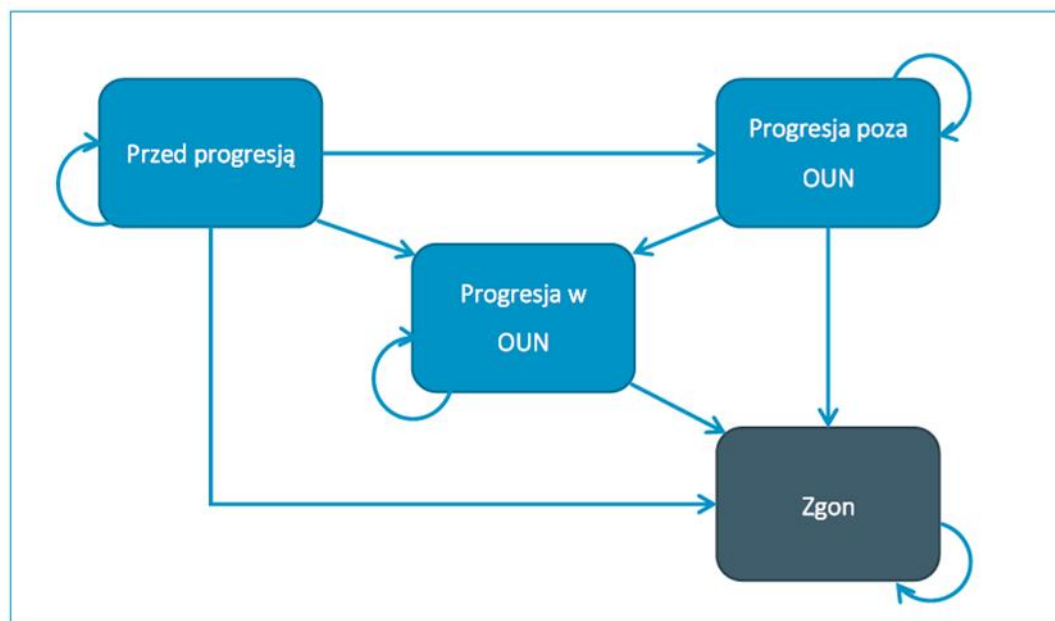
Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

Model

Przedstawiony przez Wnioskodawcę model farmakoekonomiczny jest dostosowanym do warunków polskich modelem Markowa, opracowanym w programie Microsoft Excel. Model uwzględnia cztery stany, w których mogą znajdować się pacjenci:

- przed progresją;
- progresja choroby poza OUN;
- progresja choroby w OUN;
- zgon.

W obrębie wyżej wymienionych stanów uwzględniono dodatkowo dwa okresy: aktywne leczenie oraz po zakończeniu leczenia (nie dotyczy stanu zgon, który jest stanem pochłaniającym). Czas terapii wyznaczono na podstawie krzywych czasu trwania leczenia (ToT). Model podzielony jest na cykle o długości 30 dni.



Rysunek 3. Schemat modelu Wnioskodawcy [Źródło: AE Wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Modelowanie efektywności i czasu trwania terapii w analizie ekonomicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej: źródło danych dla lorlatynibu i kryzotynibu stanowiło badanie CROWN, a skuteczność alektynibu, brygatynibu i cerytynibu określono na podstawie wyników porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej. W ramach analizy podstawowej uwzględnione zostały wyniki badania CROWN z datą odcięcia marzec 2020 r. (publikacja Shaw 2020). Szczegółowe parametry kliniczne zawarte są w rozdz. 4 niniejszej analizy.

Celem ekstrapolacji danych z badania i metaanalizy na horyzont czasowy analizy, przetestowano siedem rozkładów parametrycznych. Wyboru najlepiej dopasowanej funkcji dokonano za pomocą statystyki AIC i BIC, wiarygodności klinicznej oraz oceny wizualnej dopasowania.

W analizie podstawowej w ramieniu lorlatynibu i kryzotynibu do danych OS (przeżycie całkowite) wybrano rozkład Weibulla, zaś ekstrapolację danych PFS (przeżycie bez progresji) i IC-PFS (przeżycie bez progresji do OUN), ToT (czas trwania leczenia) przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykładniczego. Dla pozostałych interwencji (alektynibu, brygatynibu i cerytynibu) funkcje OS, PFS i IC-PFS wyznaczono w oparciu o wartości hazardów względnych w porównaniu do kryzotynibu na podstawie porównania pośredniego, a krzywe ToT wykreślono metodą krzywej wykładniczej przechodzącej przez punkt mediany ToT - krzywe te ograniczone były czasem do wystąpienia progresji. Szczegółowy wybór funkcji parametrycznych opisany jest w rozdz. 4.6. AKL Wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo

Do modelu włączono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w 3. i 4. stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 2% badanych pacjentów. Źródło danych dla lorlatynibu i kryzotynibu stanowiło badanie CROWN, a dla alektynibu, cerytynibu i brygatynibu odpowiednie dla nich badania kliniczne, kolejno badanie ALEX, ASCEND-8 i TA670.

Charakterystyka populacji

W modelu przyjęto charakterystykę wyjściową pacjentów na podstawie badania CROWN.

Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

| Parametr | Wartość | Źródło |
|----------|---------|---------------|
| | | Badanie CROWN |
| | | |

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych z badania CROWN, w którym jakość życia chorych oceniana była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L.

W modelu dokonano rozróżnienia wartości użyteczności dla stanu progresja do OUN. Do tego celu posłużono się danymi z badania Rougley 2014, w ramach którego oceniano wpływ przerzutów do OUN względem innych przerzutów pojawiających się u pacjentów z NDRP w IV stadium.

Tabela 20. Wartości użyteczności w analizie podstawowej

| Stan | Wartość użyteczności | Źródło |
|--|----------------------|----------------------|
| Bez progresji w trakcie I linii leczenia | | Badanie CROWN |
| Bez progresji po I linii leczenia | | |
| Progresja poza OUN, po I linii leczenia | | |
| Progresja do OUN, po I linii leczenia | 0,52 | Badanie Rougley 2014 |

W wariancie podstawowym analizy nie uwzględniono redukcji użyteczności związanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Autorzy analizy założyli, iż wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia jest zawarty w uwzględnionych użytecznościach. Wariant z dodatkowym naliczaniem utraty użyteczności testowano w ramach analizy wrażliwości. W analizie podstawowej uwzględniono z kolei korektę użyteczności związaną z wiekiem pacjenta (na podstawie publikacji Golicki 2021).

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty leków;
- Koszt podania leków;
- Koszt diagnostyki i monitorowania;
- Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- Koszt monitorowania po zakończeniu leczenia 1. linii;
- Koszt kolejnej linii leczenia;
- Koszt opieki końca życia.

Koszty leków

Koszt ocenianej technologii przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji.

W przypadku kosztów technologii alternatywnych, cenę aletynibu i cerytynibu uzyskano z . Koszt brygatynibu wyznaczono w oparciu o . Natomiast cenę kryzotynibu uzyskano . Zużycie komparatorów wyznaczono jako iloczyn dawki według ChPL właściwej dla danego leku oraz względnej intensywności dawki (RDI) pochodzącej z badań klinicznych dla poszczególnych leków (szczegóły w rozdz. 4.8.1.2. AKL Wnioskodawcy).

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszt związany z leczeniem zdarzeń niepożądanych przyjęto w większości na podstawie analiz ekonomicznych, ocenianych poprzednio przez Agencję, tj. AE Zytiga 2018 i AE Nexavar 2019. Koszty zdarzeń typowych dla leczenia lorlatynibem, czyli hipercholesterolemia i hipertrójglicydermia, ustalono na podstawie modelu globalnego.

Koszt następnej linii leczenia

Dla oszacowania kosztów terapii kolejnych linii uwzględniono następujące parametry: odsetek chorych, którzy otrzymają drugą linię leczenia na podstawie [redacted], średnią liczbę dalszych terapii wśród leczonych lorlatynibem i kryzotynibem według badania CROWN [redacted], udziały poszczególnych inhibitorów ALK na podstawie danych NFZ. Założono, iż oprócz inhibitorów ALK chory może otrzymać w kolejnej linii chemioterapię pemetreksedem i cisplatyną. Uwzględnione w analizie założenia przedstawiono szczegółowo w rozdz. 4.8.3. AE Wnioskodawcy.

Pozostałe koszty

Koszty związane z wydaniem leków, diagnostyką i monitorowaniem w trakcie oraz po zakończeniu leczenia określono na podstawie wycen wybranych świadczeń zgodnie z danymi NFZ. Z kolei koszt opieki terminalnej obliczono według założeń z AE Tecentriq 2018.

Tabela 21. Kluczowe założenia dotyczące kosztów z analizy podstawowej

| Parametr | Wartość | Źródło/ założenie |
|--|--------------|--|
| Koszt za mg substancji czynnych | | |
| Lorlatynib | [redacted] | [redacted] |
| Kryzotynib | [redacted] | [redacted] |
| Alektytib | [redacted] | [redacted] |
| Cerytynib | [redacted] | [redacted] |
| Brygatynib | [redacted] | [redacted] |
| Intensywność względna dawki (RDI) | | |
| Lorlatynib | [redacted] | Badanie CROWN (data odcięcia marzec 2020 r.) |
| Kryzotynib | [redacted] | Badanie CROWN (data odcięcia marzec 2020 r.) |
| Alektytib | 95,60% | Publikacja NICE TA536/Peters 2017 |
| Cerytynib | 92,20% | Badanie ASCEND-8, Long 2020 |
| Brygatynib | 85,50% | Publikacja NICE TA670 |
| Koszt leku na 1 cykl modelu | | |
| Lorlatynib | [redacted] | [redacted] |
| Kryzotynib | [redacted] | [redacted] |
| Alektytib | [redacted] | [redacted] |
| Cerytynib | [redacted] | [redacted] |
| Brygatynib | [redacted] | [redacted] |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na rok | | |
| Lorlatynib | [redacted] | Częstość AE według badań CROWN, ALEX, ASCEND-8 i TA670, AE Zytiga 2018 i AE Nexavar 2019, założenia modelu globalnego |
| Kryzotynib | [redacted] | |
| Alektytib | [redacted] | |
| Cerytynib | [redacted] | |
| Brygatynib | [redacted] | |
| Koszt całkowity dalszej linii leczenia | | |
| Lorlatynib | [redacted] | Badanie CROWN, koszt za substancje czynne na podstawie ww. założeń, koszt cisplatyny i pemetreksedu na podstawie danych NFZ DGL styczeń-maj 2022 r.; ChPL Pemetrexed; zał. 1 i 2 do NFZ 91/2022/DGL, zał. 1 do NFZ 44/2022/DGL, zał. 1j do NFZ 17/2022/DGL |
| Kryzotynib | [redacted] | |
| Alektytib | [redacted] | |
| Cerytynib | [redacted] | |
| Brygatynib | [redacted] | |
| Chemioterapia | 13 183,69 zł | |
| Inne koszty | | |

| Parametr | Wartość | Źródło/ założenie |
|---|-------------|--|
| Koszt administracji leków w programie na cykl | 156,45 zł | Wycena świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonywaniem programu” (zał. 1 do NFZ 91/2022/DGL) |
| Koszt diagnostyki i monitorowania w programie na cykl | 435,44 zł | Wycena świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” (zał. 2 do NFZ 91/2022/DGL) |
| Koszt opieki końca życia (jednorazowy) | 7 319,76 zł | AE Tecentriq 2018 |

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ

| Parametr | Interwencja | Komparator | | | |
|----------------------------|-------------|------------|-----------|------------|-----------|
| | Lorlatynib | Kryzotynib | Alektynib | Brygatynib | Cerytynib |
| Wariant z RSS | | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | | | | | |
| Koszt inkrementalny [zł] | | | | | |
| Efekt [QALY] | 5,54 | 3,06 | 4,73 | 3,90 | 3,30 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | - | 2,48 | 0,81 | 1,65 | 2,24 |
| ICUR [zł/QALY] | | | | | |
| Wariant bez RSS | | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | | | | | |
| Koszt inkrementalny [zł] | | | | | |
| Efekt [QALY] | 5,54 | 3,06 | 4,73 | 3,90 | 3,30 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | - | 2,48 | 0,81 | 1,65 | 2,24 |
| ICUR [zł/QALY] | | | | | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lorlatynibu w miejsce każdego z wybranych komparatorów jest i skuteczniejsze z perspektywy NFZ.

Oszacowany ICUR w perspektywie NFZ wyniósł:

- względem kryzotynbu: [redacted]
- względem alektynibu: [redacted]
- względem brygatynibu: [redacted]
- względem cerytynibu: [redacted]

Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) nie była rozpatrywana – założono, że będzie tożsama z perspektywą NFZ.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy prezentuje poniższa tabela.

Tabela 23. Ceny progowe oszacowane w analizie Wnioskodawcy

| Wariant dot. komparatora/ prezentacja leku | Progowa cena zbytu netto | |
|--|--------------------------|---------------------|
| | Lorviqua 30 x 100 mg | Lorviqua 90 x 25 mg |
| Lorlatynib vs. Kryzotynib | | |
| Lorlatynib vs. Alektyynib | | |
| Lorlatynib vs. Brygatynib | | |
| Lorlatynib vs. Cerytynib | | |

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania RCT wykazującego wyższość wnioskowanej technologii nad jednym z komparatorów (kryzotynib) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości w postaci analizy jednokierunkowej i scenariuszowej.

❖ Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowaniu poddano skrajne wartości 15 parametrów. Poniżej wskazane zostały parametry o największym wpływie na wyniki, tj. powodujące najwyższy wzrost lub spadek wskaźnika ICUR. Wykaz wszystkich testowanych wariantów wraz z wynikami przedstawione są w rozdz. 7.4. AE Wnioskodawcy.

Lorlatynib vs. Kryzotynib

Wśród parametrów testowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości największy wpływ na ICUR miało przyjęcie skrajnych wartości użyteczności dla stanu związanego z progresją do OUN:

- Minimalna wartość spowodowała zmniejszenie ICUR o ok. 12% względem analizy podstawowej
- Maksymalna wartość prowadziła do wzrostu ICUR o 15% względem analizy podstawowej

Lorlatynib vs. Alektyynib

Wśród parametrów testowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości największy wpływ na ICUR miało przyjęcie:

- Minimalnej wartości użyteczności dla stanu związanego z progresją do OUN – zmniejszenie ICUR o ok. 31% względem wariantu podstawowego

¹ 175 926 zł/QALY

- Maksymalnej wartości użyteczności dla stanu związanego z progresją do OUN – wzrost ICUR o ok. 80% względem wariantu podstawowego

Lorlatynib vs. Brygatynib

Największy wpływ na ICUR miało przyjęcie:

- Minimalnej wartości użyteczności dla stanu związanego z progresją do OUN – zmniejszenie ICUR o ok. 14% względem wariantu podstawowego
- Maksymalnej wartości użyteczności dla stanu związanego z progresją do OUN – wzrost ICUR o ok. 19% względem wariantu podstawowego
- Minimalnej wartości HR IC-PFS kryzotynib vs. brygatynib - wzrost ICUR o ok. 20% względem wariantu podstawowego

Lorlatynib vs. Cerytynib

Największy wpływ na ICUR miało przyjęcie:

- Minimalnej wartości użyteczności dla stanu związanego z progresją do OUN – zmniejszenie ICUR o ok. 13% względem wariantu podstawowego
- Maksymalnej wartości użyteczności dla stanu związanego z progresją do OUN – wzrost ICUR o ok. 18% względem wariantu podstawowego
- Minimalnej wartości HR IC-PFS kryzotynib vs. cerytynib - wzrost ICUR o ok. 17% względem wariantu podstawowego

❖ **Scenariuszowa analiza wrażliwości**

Wnioskodawca testował łącznie 23 różne scenariusze. Poniżej wskazane zostały parametry o największym wpływie na wyniki, tj. powodujące najwyższy wzrost lub spadek wskaźnika ICUR.

Lorlatynib vs. Kryzotynib

Największy wpływ na ICUR miało przyjęcie:

- OS dla komparatorów na poziomie lorlatynibu – wzrost ICUR o ok. 66% z RSS oraz o ok. 71% bez RSS względem wariantu podstawowego;
- Braku korekty użyteczności względem wieku – zmniejszenie ICUR o ok. 4% względem wariantu podstawowego

Lorlatynib vs. Alektynib

Wśród testowanych scenariuszy największy wpływ na ICUR miało:

- Przybliżenie IC-PFS krzywą IC-TTP - wzrost ICUR o ok. 112% z RSS oraz o ok. 111% bez RSS;

- Modelowanie OS za pomocą funkcji wykładniczej - wzrost ICUR o ok. 93% z RSS oraz o ok. 98% bez RSS;
- Przyjęcie OS dla komparatorów na poziomie lorlatynibu – zmniejszenie ICUR o ok. 7%
- Brak dyskontowania kosztów i efektów – zmniejszenie ICUR o ok. 13% – dotyczy tylko dla wariantu bez RSS

Lorlatynib vs. Brygatynib

Największy wpływ na ICUR miało:

- Uwzględnienie w metaanalizie sieciowej korekty o cross-over dla OS – wzrost ICUR o ok. 107% z RSS oraz o ok. 115% bez RSS;
- Przyjęcie ceny brygatynibu z danych przetargowych – zmniejszenie ICUR o ok. 82% z RSS oraz o 32% bez RSS.

Lorlatynib vs. Cerytynib

Największy wpływ na ICUR miało przyjęcie:

- OS dla komparatorów na poziomie lorlatynibu - wzrost ICUR o ok. 57% z RSS oraz o ok. 61% bez RSS;
- Brak dyskontowania kosztów i efektów – zmniejszenie ICUR o ok. 5% z RSS oraz o ok. 10% bez RSS.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności równym 175 926 zł/QALY prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lorlatynibu względem wybranych komparatorów wynosi w wariancie z RSS, zaś bez uwzględnienia RSS mieści się w zakresie Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy probabilistycznej

| Wariant porównania | | Prawdopodobieństwo opłacalności | |
|--------------------|------------|---------------------------------|---------|
| | | Z RSS | Bez RSS |
| Lorlatynib vs. | Kryzotynib | | |
| | Alektynib | | |
| | Cerytynib | | |
| | Brygatynib | | |

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Patrz rozdział 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Zgodnie wytycznymi AOTMiT – analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Brak uwzględnienia perspektywy wspólnej uzasadniono kategorią dostępności porównywanych interwencji, co wiąże się ze znikomym kosztem ponoszonym przez świadczeniobiorcę. |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | Skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do kryzotynibu została wykazana w badaniu RCT CROWN. Z kolei dane dotyczące efektywności pozostałych komparatorów (alektynibu, brygatynibu i cerytyn bu) oparto na wynikach porównania pośredniego. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Horyzont 30-letni odpowiadający dożywnotniemu |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane z badania klinicznego CROWN. Zestawy użyteczności oparte na przeglądzie systematycznym testowano w ramach analizy wrażliwości. |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | Przyjęte źródło danych uznano za najbardziej odpowiednie do problemu decyzyjnego pod względem doboru populacji i metody pomiaru jakości życia. |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono deterministyczną (jednokierunkową i scenariuszową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (patrz rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA) |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Model farmakoekonomiczny składał się z 4 stanów zdrowia: brak progresji, progresja poza OUN, progresja w OUN, zgon. Żyjących pacjentów wydzielano dodatkowo na grupę chorych otrzymujących aktywne leczenie oraz bez leczenia. Czas leczenia modelowany był niezależnie od przeżycia bez progresji – krzywa ToT ograniczona była przez PFS, co jest zgodne z zapisami ocenianego programu lekowego, który nakazuje przerwanie terapii po wystąpieniu progresji choroby. Podzielenie stanu progresji ze względu na miejsce wystąpienia wynikało z chęci uchwycenia wewnątrzczaszkowego działania lorlatynibu i podkreślenia różnicy wpływu progresji w OUN na koszty leczenia i jakość życia pacjentów względem progresji pozaczaszkowej. Podobne podejście stosowane było w analizach dedykowanych innym inhibitorom ALK, takich jak brygatynib oceniany przez Agencję² oraz alektynib w ocenie NICE³. Struktura modelu wydaje się być odpowiednia dla analizowanego problemu decyzyjnego i poprawnie oddaje przebieg modelowanej choroby. Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za prawidłowy.

Agencja nie zgłasza zastrzeżeń odnośnie wyboru techniki analitycznej. Uwzględnione technologie alternatywne były spójne z analizą problemu decyzyjnego oraz analizą kliniczną. Szczegółowa ocena wyboru komparatorów zawarta jest w rozdz. 3.6. niniejszej analizy.

W modelu przyjęto 30-letni horyzont czasowy, utożsamiany z horyzontem dożywnotnim. Analogiczne założenie przyjęto w AE Alunbrig 2020.

Mając na uwadze powyższe, długość horyzontu można uznać za wystarczającą. Niemniej jednak dożywnotni horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych poza horyzont badania. Najdłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne są dane kliniczne z badania CROWN wynosi 34 miesiące, czyli niecałe 3 lata. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz dotyczący alternatywnego horyzontu czasowego. Zaobserwowano,

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7168-311-2020-zlc> (dostęp: 13.12.2022)

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta670> (dostęp: 13.12.2022)

że skrócenie horyzontu do 10 lat skutkuje wzrostem wartości ICUR o ok. 36% – 49%, względem scenariusza podstawowego, w zależności od porównania.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia analizy według Wnioskodawcy (rozdz. 8 AE Wnioskodawcy):

- Niepewność wyników porównania z inhibitorami II generacji

„Ze względu na brak randomizowanych badań porównujących head-to-head lorlatynib z inhibitorami drugiej generacji, parametry kliniczne alektynibu, brygatynibu i cerytynibu oparto na porównaniu pośrednim, wykonanym techniką metaanalizy sieciowej i opisanym w równoległej przeprowadzonej analizie klinicznej (...) Ponadto, wykorzystanie wyników porównania pośredniego wiązało się z koniecznością przyjęcia pewnych upraszczających założeń w modelowaniu przeżycia, w szczególności stałego w czasie hazardu względnego OS i PFS względem wybranej grupy referencyjnej (kryzotynibu), przez co kształt krzywych przeżycia inhibitorów drugiej generacji był determinowany przez kształt modeli dopasowanych do ramienia kryzotynibu. W związku z powyższym, wyniki niniejszej analizy kosztów-żyteczności względem kryzotynibu, oparte w całości na randomizowanym badaniu III fazy, należy traktować jako znacznie bardziej wiarygodne od porównań lorlatynibu z alektynibem, brygatynibem i cerytynibem, co potwierdzają również wyniki jednokierunkowej i scenariuszowej AW, wskazujące na większą wrażliwość modelu dla porównań z TKI ALK drugiej generacji.”

Komentarz Agencji:

Efektywność kliniczna inhibitorów ALK II generacji: alektynibu, brygatynibu i cerytynibu wyznaczona została na podstawie porównania pośredniego, co ze względu na samą metodykę porównania stanowi ograniczenie analizy. Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim charakteryzowały się heterogenicznością pod względem klinicznym (charakterystyka pacjentów) i metodologicznym (np. dopuszczanie cross-over). Brak dostępności do części kluczowych danych wymagało od Wnioskodawcy przyjęcia szeregu założeń, wpływających na niepewność wnioskowania np. ze względu na brak danych dotyczących przeżycia całkowitego w ramieniu cerytynibu przyjęto HR OS na poziomie równym HR PFS, czy brak danych dla punktu końcowego związanego w progresją do OUN w porównaniu lorlatynibu do inhibitorów ALK II generacji – efekt PFS-OUN przyjęto jak dla PFS. Detrministyczna analiza wrażliwości wykazała, że to właśnie parametry kliniczne cechowały się największym wpływem na wyniki, co potwierdza niepewność w tym aspekcie (patrz rozdz. 5.2.3.). Szczegółowa ocena danych klinicznych znajduje się w rozdz. 4 niniejszej analizy.

- Krótki okres obserwacji przeżycia w badaniu CROWN

„Modelowanie przeżycia całkowitego w ramionach lorlatynibu i kryzotynibu oparto na wynikach wstępnej analizy OS z badania CROWN (z punktem odcięcia danych z marca 2020 roku; Shaw 2020). Maksymalny horyzont obserwacji wyniósł 34 miesiące, a w żadnej z grup nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Dopasowanie modeli parametrycznych w oparciu o mało zaawansowane dane OS wiąże się z niepewnością oszacowań, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy.”

Komentarz Agencji:

Dane dotyczące przeżycia OS i PFS wśród pacjentów stosujących lorlatynib w badaniu CROWN nie osiągnęły dojrzałości do dnia zakończenia analizy, co wpływa na niepewność przeprowadzonego modelowania.

Inne ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wartość użyteczności dla stanu związanego z progresją do OUN przyjęto na podstawie publikacji Roughley 2014, która dostępna jest wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Ponadto, wśród wszystkich 325 pacjentów z NDRP, u których badano jakość życia, chorzy z przerzutami do mózgu stanowili nieliczną grupę 29 pacjentów. Założenie dotyczące wartości użyteczności dla stanu progresją do OUN wiązało się z największą zmianą ICUR według jednokierunkowej analizy wrażliwości (testowano odchylenie o $\pm 10\%$ od wartości podstawowej). Nie zidentyfikowano jednak alternatywnych źródeł użyteczności dla tego stanu zdrowia;
- W ramach struktury kolejnej linii leczenia założono, że kryzotynib nie może być stosowany po innym inhibitorze ALK. Tymczasem zapisy aktualnego programu lekowego B.6 wydają się nie wykluczać takiej sytuacji: kryzotynib w drugiej lub trzeciej linii leczenia może być stosowany u chorych „z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu

zaawansowanego nowotworu)” i zgodnie z dalszymi kryteriami kwalifikacji „Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej jako sprawdzenie poprawności modelu za pomocą wprowadzania wartości zerowych i skrajnych (częścią tego procesu była jednokierunkowa analiza wrażliwości), testowanie powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych, a także sprawdzenie poprawności formuł. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Walidacja zewnętrzna polegała na zestawieniu wyników badań długoterminowych dla ocenianych inhibitorów ALK w zakresie OS i PFS z wynikami uzyskanymi dla nich w modelu Wnioskodawcy. Raport z przeprowadzonej walidacji opisano w rozdz. 5 AE Wnioskodawcy.

W ramach analizy konwergencji dokonano porównania otrzymanych wyników z wynikami innych analiz dedykowanych niniejszemu problemowi zdrowotnemu. W ramach przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono publikację Li 2021 (ocena z perspektywy płatnika publicznego w Chinach) oraz CADTH 2022 (ocena z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie). Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w publikacji Li 2021 był około 3-krotnie niższy od wartości uzyskanej w niniejszej analizie. Natomiast inkrementalny efekt według CADTH 2022 różnił się względem analizy wnioskodawcy od około 0,06 QALY do maksymalnie 0,6 QALY, w zależności od porównania. Autorzy analizy odstąpili od identyfikacji źródeł rozbieżności.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania lorlatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.


Przedstawiona analiza była wykonana techniką użyteczności kosztów w 30-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Lorlatynib porównano z kryzotyribem, alektynibem, brygatynibem i cerytynibem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lorlatynibu w miejsce każdego z wybranych komparatorów jest ██████████ i skuteczniejsze z perspektywy NFZ.

Oszacowany ICUR w perspektywie NFZ wyniósł:

- względem kryzotyribu: ██████████
- względem alektynibu: ██████████
- względem brygatynibu: ██████████
- względem cerytynibu: ██████████



Kluczowe ograniczenie analizy stanowią uwzględnione w niej dane kliniczne, tj. brak finalnych wyników dotyczących OS i PFS z badania CROWN oraz szacowanie skuteczności lorlatynibu względem alektynibu, certynibi i brygatynibu na podstawie porównania pośredniego z metaanalizą sieciową.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, z ang. anaplastic lymphoma kinase), nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. płatnik publiczny), zgodnie z art. 14 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej interwencji (2 lata).

Grupa limitowa

Uwzględniono finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej „1225.0, Lorlatynib”.

Poziom odpłatności

W analizie uwzględniono, iż lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Scenariusze porównywane

W analizie rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedla stan aktualny, tj. brak refundacji produktu Lorviqua w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK oraz nowy, czyli stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel. W analizie wpływu na budżet wykorzystano obliczenia i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

Obecnie zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w ramach programu lekowego B.6., finansowaniem ze środków publicznych w I linii leczenia u chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu objęte są następujące inhibitory ALK:

- u chorych z rearanżacją w genie ALK lub ROS1 – kryzotynib (inhibitor ALK I generacji),

- u chorych z rearanżacją w genie ALK – alektynib, brygatynib, cerytynib (inhibitory ALK II generacji).

Ponadto, kryzotynib jest finansowany ze środków publicznych w II lub III linii leczenia u chorych z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu, jak również w leczeniu pacjentów z rearanżacją genu ROS1. Natomiast substancje czynne alektynib, cerytynib oraz brygatynib można stosować w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK.

Lorlatynib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu obejmującym leczenie pacjentów z progresją po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji (tzw. „w drugiej linii”) u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego.

Wnioskodawca zakłada, iż ze względu na stosunkowo krótki czas od wprowadzenia refundacji inhibitorów ALK w leczeniu pierwszej linii (kryzotynib i alektynib – 2019 r., cerytynib – 2020 r., brygatynib – 2021 r.), nie nastąpiło jeszcze wysycenie rynku terapii anty ALK w rozważanym wskazaniu. W celu zweryfikowania tej hipotezy, na podstawie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia podjął próbę oszacowania rocznej liczby pacjentów nowo włączanych do leczenia pierwszej linii (populacja docelowa) z zastosowaniem inhibitorów ALK w latach 2019-2021, po czym oszacowania te zestawiał z oszacowaniem epidemiologicznym maksymalnego potencjału TKI ALK (ok. 275 pacjentów/rok).

Prognozowana z założeniem wzrostu liniowego liczba nowych pacjentów włączanych do pierwszej linii leczenia systemowego z zastosowaniem inhibitorów ALK wynosi [redacted].

Oszacowanie liczby pacjentów włączanych na terapię pierwszoliniową przeprowadzono w oparciu o dane NFZ raportowane w załącznikach do Uchwał Rady NFZ, odnośnie liczby pacjentów leczonych inhibitorami ALK w programie lekowym. Ze względu na brak podziału danych sprawozdawczych NFZ na szczegółowe wskazania czy linie leczenia, Wnioskodawca uwzględnił dodatkowe założenia oparte na danych epidemiologicznych oraz wskazaniach refundacyjnych poszczególnych substancji czynnych na przestrzeni trwania programu:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Powyższe założenia posłużyły do oszacowania liczby nowo włączanych chorych do leczenia inhibitorami ALK w latach 2019 – 2021. Dane te następnie ekstrapolowano na lata horyzontu analizy wpływu na budżet.

Ze względu na niepewność wykonanych prognoz, jak również rozbieżność między dotychczasową liczbą pacjentów włączanych do programu lekowego, a maksymalnym potencjałem rynkowym inhibitorów ALK, oprócz wariantu podstawowego wnioskodawca przetestował dwa alternatywne warianty analizy: minimalny i maksymalny, skonstruowane w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii.

Udziały w rynku

Prognozowane udziały rynkowe technologii wnioskowanej i komparatorów w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu zaproponowano dla odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku Lorviqua w pierwszej linii leczenia NDRP ALK+ i przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy) oraz w scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek Lorviqua zostaje objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu).

Scenariusz istniejący

Założono, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci otrzymują monoterapię z zastosowaniem jednego z opcjonalnych leków celowanych z grupy inhibitorów ALK (alektynib, kryzotynib, brygatynib lub cerytynib). Udziały rynkowe poszczególnych inhibitorów oszacowano na podstawie załączników do Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. (UR NFZ 26/2021) i IV kwartał 2021 r. (UR NFZ 3/2022). Szczegóły dotyczące wyliczeń przedstawiono w rozdz. 7.1 BIA wnioskodawcy.

Scenariusz nowy

Prognozę poziomu zastępowania dotychczas stosowanych w rozważanej populacji inhibitorów ALK pierwszej i drugiej generacji przez wnioskowaną technologię (lorlatynib) określono na podstawie założeń własnych wnioskodawcy opartych na analizie historycznych danych NFZ dotyczących zmian w rynku leczenia celowanego u pacjentów z zaawansowanym NDRP

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.2 BIA wnioskodawcy. Alternatywne założenia dotyczące stopnia penetracji rynku przez lorlatynib testowano również w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy (rozdz. 9 BIA wnioskodawcy).

Strukturę rynku w scenariuszu istniejącym oraz nowym, prognozowaną w oparciu o omówione założenia, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 26. Procentowe udziały w rynku technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych

| Strategia leczenia | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | |
|-----------------------|-----------------------|-------|-----------------|-------|
| | Rok 1 | Rok 2 | Rok 1 | Rok 2 |
| Lorviqua (lorlatynib) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Alecensa (alektynib) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Alunbrig (brygatynib) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Zykadia (cerytynib) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Xalkori (kryzotynib) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie | ■ | ■ | ■ | ■ |

Koszty

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń wykonanych w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne cykle (miesiące) leczenia mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model w formie przepływu populacji). Kosztów nie poddano dyskontowaniu.

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, ponoszonych przez płatnika publicznego:

- Koszty pierwszej linii leczenia, w tym:
 - Koszty lekowe (inhibitory ALK: lorlatynib, alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib),
 - Koszty administracji leczenia (wydanie leków w programie),
 - Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie,
 - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty monitorowania choroby po zakończeniu leczenia pierwszej linii,
- Koszty dalszych linii leczenia systemowego (koszty lekowe, administracja, diagnostyka i monitorowanie),
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co zdaniem wnioskodawcy jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Pełny opis założeń oraz kalkulacji kosztów jednostkowych przedstawiono w dokumencie AE wnioskodawcy, z kolei szczegóły dotyczące przyjętych założeń kosztowych oraz zestawienie parametrów kosztowych modelu dla analizy podstawowej, zawarto w rozdz. 8 BIA wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono ponadto analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 9 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Ponadto w rozdz. 11 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok | II rok |
|--|-------|--------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (min. – max.) | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 0 | 0 |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min. – max.) | | |

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

| Kategoria kosztów | | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | Perspektywa NFZ (z RSS) | |
|------------------------------------|--|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
| | | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | | | | | |
| Koszty pozostałe | Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia (alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib) | | | | |
| | Podanie leków w PL (1 linia) | | | | |
| | Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia) | | | | |
| | Diagnostyka/monitorowanie | | | | |
| | Dalsze linie leczenia | | | | |
| | Opieka terminalna | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | | |
| Scenariusz nowy | | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku (ogółem) | | | | | |
| Lorviqua 100 mg | | | | | |
| Lorviqua 25 mg | | | | | |
| Koszty pozostałe | Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia (alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib) | | | | |
| | Podanie leków w PL (1 linia) | | | | |
| | Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia) | | | | |
| | Diagnostyka/monitorowanie | | | | |
| | Dalsze linie leczenia | | | | |
| | Opieka terminalna | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku (ogółem) | | | | | |

| Kategoria kosztów | | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | Perspektywa NFZ (z RSS) | |
|-------------------|--|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
| | | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Lorviqua 100 mg | | | | | |
| Lorviqua 25 mg | | | | | |
| Koszty pozostałe | Pozostałe inhibitory ALK w 1 linii leczenia (alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib) | | | | |
| | Podanie leków w PL (1 linia) | | | | |
| | Leczenie zdarzeń niepożądanych (1 linia) | | | | |
| | Diagnostyka/monitorowanie | | | | |
| | Dalsze linie leczenia | | | | |
| | Opieka terminalna | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | | |

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua we wskazaniu pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [redacted] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS). W przypadku wariantu podstawowego, bez RSS, prognozowane wydatki płatnika publicznego [redacted] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym, wynosi [redacted] w wariantcie z RSS oraz wynosi [redacted] – bez RSS.

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym i maksymalnym przedstawiono w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rodz. 12.1 oraz 12.2.

Jednocześnie, wnioskodawca podkreśla, iż wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, [redacted].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Patrz: rozdział „6.1.2.Dane wejściowe do modelu” |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy obejmujący okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej interwencji (2 lata). W uzasadnieniu wnioskodawca powołał się na zapisy wymagań minimalnych, wytyczne oceny technologii medycznych oraz Ustawę o refundacji z dnia 12 maja 2021 r. |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | - |

| | | |
|--|-----|--|
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | W wariantach podstawowym i alternatywnym udziały rynkowe poszczególnych inhibitorów oszacowano na podstawie załączników do Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. (UR NFZ 26/2021) i IV kwartał 2021 r. (UR NFZ 3/2022). |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | Założono, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci otrzymają monoterapię z zastosowaniem jednego z opcjonalnych leków celowanych z grupy inhibitorów ALK (alektynib, kryzotynib, brygatynib lub cerytynib). Wybór technologii opcjonalnych w analizie wpływu na budżet jest zgodny z wyborem komparatorów w równoległe przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego, klinicznej oraz ekonomicznej dla produktu Lorviqua. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | Lorlatynib jest już obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w PL B.6. we wskazaniu obejmującym leczenie pacjentów z progresją po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji (tzw. „w drugiej linii”) u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego. Liczba unikalnych numerów PESEL sprawozdanych w ramach Programu Lekowego B.6 ogółem w latach 2014 – 2021 w podziale na produkty jednostkowe wykazała, iż w 2021 roku lorlatynibem leczonych było 35 pacjentów, co jest zgodne z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę. Należy podkreślić, że refundację lorlatynibu w ramach II linii NDRP w programie lekowym rozpoczęto od 1 stycznia 2021 r. Z kolei oszacowania populacji docelowej przez wnioskodawcę oparto na danych sprawozdawczych NFZ przy uwzględnieniu dodatkowych parametrów. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | Zadeklarowana we wnioskach wielkość dostaw produktów leczniczych Lorviqua 25 mg i Lorviqua 100 mg wystarcza na pokrycie zapotrzebowania wynikającego z BIA wnioskodawcy. |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Zgodnie z zapisami art. 14 ustawy o refundacji leki finansowane w ramach programów lekowych są dostępne dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione? | TAK | Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Lorviqua do istniejącej grupy limitowej 1225.0, <i>Lorlatynib</i> . Odpowiednie uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 2.5. AE wnioskodawcy. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził analizę w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym oraz dokonał deterministycznej analizy wrażliwości |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Struktura modelu wnioskodawcy wydaje się być dostosowana do zapisów wnioskowanego programu lekowego. W analizie wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Opis modelu wraz z odnalezionymi ograniczeniami przedstawiono w rozdziale 5.1.1. „Opis i struktura modelu wnioskodawcy” oraz 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.

W ramach istniejącego programu lekowego B.6. dostępne jest – w tych samych wskazaniach co wnioskowane dla leku Lorviqua – leczenie celowane z zastosowaniem innych inhibitorów ALK: dominującego obecnie w rynku TKI ALK alektynibu, jak również brygatynibu, cerytynibu i kryzotynibu. W związku z dostępnością w programie innych leków z tej samej klasy, w tym samym wskazaniu oraz w takiej samej postaci (podanie doustne) wnioskodawca zakłada,

Dodatkowo przedstawiono dwa niezależne oszacowania epidemiologiczne populacji docelowej dla inhibitorów ALK, wykonane w oparciu o przegląd literatury oraz w oparciu o wyniki syndykatowego badania rynku OncoZoom

Liczebność populacji docelowej (maksymalny potencjał rynkowy leku Lorviqua w rozważanym wskazaniu) wynosi [redacted] po zakładanym objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Prognozowaną realną liczbę nowych pacjentów kwalifikowanych rocznie do leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem inhibitorów ALK oszacowano na [redacted] w wariancie podstawowym analizy. Oszacowana – w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii – liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Lorviqua wynosi kolejno [redacted] w wariancie podstawowym.

Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję, obecna liczba pacjentów kwalifikujących się we wnioskowanym wskazaniu do leczenia w Polsce w opinii prof. Krawczyka wynosi 450, a według prof. Kieszko wynosi 320, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce zdaniem prof. Krawczyka wynosi 340, a w opinii prof. Krzakowskiego wynosi 320. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją, wg. prof. Krawczyka wynosi około 40% (z 340), a w opinii prof. Kieszko 50% z 320. Szacowane wielkości populacji przez ekspertów ankietowanych przez Agencję [redacted]

[redacted] Niemniej jednak należy mieć na uwadze, iż oszacowania ekspertów mogą nie być zawężone wg szczegółowych kryteriów kwalifikacji do programu, tj. stadium zaawansowania czy stan sprawności. Warto zauważyć, iż w ramach analizy wrażliwości testowano skrajne scenariusze liczebności populacji, tj. wzrost liczby leczonych inhibitorami ALK (logarytmiczny, roczna liczba nowych pacjentów: [redacted] – scenariusz AW 3, oraz maksymalny i minimalny udział rynkowy lorlatynibu (min.: [redacted]; max.: [redacted]) – scenariusze AW 6 oraz AW 7, a także alternatywną strukturę rynku w scenariuszu istniejącym ([redacted]) – scenariusz AW 8 i alternatywną strukturę rynku w scenariuszu istniejącym z założeniem wzrostu udziału BRY (I rok/ II rok [redacted]) – scenariusz AW 9.

Według analizy Wnioskodawcy, oszacowanie wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy NFZ. w analizie wnioskodawca nie przedstawił oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając tę drugą za tożsamą z PPP. Wyniki dla perspektywy wspólnej dostępne są w modelu farmakoekonomicznym. Zgodnie z oszacowaniami modelu w perspektywie NFZ i pacjenta objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii [redacted] (z RSS) w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym, wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted]

Ograniczenia wg wnioskodawcy (BIA wnioskodawcy rozdz. 14):

- [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane szczegółowo w BIA wnioskodawcy w rozdz. 9. Z kolei szczegółowe przedstawienie wyników analizy wrażliwości w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez RSS dla produktu Lorviqua zawarto w rozdz. 12.3 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości (wariant z RSS oraz bez RSS) oraz procentowe zmiany względem analizy podstawowej – scenariusze, w których wyniki [redacted] względem analizy podstawowej zostały zaznaczone pogrubioną czcionką

| Opis scenariusza | Perspektywa NFZ (z RSS) | | | | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | | |
|--|-------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|
| | Wynik | Zmiana % względem analizy podstawowej | Wynik | Zmiana % względem analizy podstawowej | Wynik | Zmiana % względem analizy podstawowej | Wynik | Zmiana % względem analizy podstawowej |
| | I rok | | II rok | | I rok | | II rok | |
| Podstawowy | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 1: cena Lorviqua -5% | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 2: cena Lorviqua +5% | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 3: logarytmiczny wzrost liczby leczonych inhibitorami ALK | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 4: pominięcie kosztów po progresji choroby | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 5: jednorazowe naliczanie łącznych kosztów dalszych linii po progresji | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 6: minimalny udział lorlatynibu | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 7: maksymalny udział lorlatynibu | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 8: alternatywna struktura rynku w sc. istn. (DGL 01-05 2022) | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 9: alternatywna struktura rynku w sc. istn. (DGL 01-05 2022) – wzrost BRY | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 10: cena brygatynibu z przetargów | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 11: planowe dawki inhibitorów ALK (RDI=100%) | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 12: alternatywna krzywa czasu leczenia lorlatynibem | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| AW 13: struktura dalszego leczenia wg badań RCT | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Opis scenariusza | Perspektywa NFZ (z RSS) | | | | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | | |
|---|-------------------------|--|--------|--|---------------------------|--|--------|--|
| | Wynik | Zmiana % względem analizy podstawo wej | Wynik | Zmiana % względem analizy podstawo wej | Wynik | Zmiana % względem analizy podstawo wej | Wynik | Zmiana % względem analizy podstawo wej |
| | I rok | | II rok | | I rok | | II rok | |
| AW 14: ceny punktu rozliczeniowego - aktualne (2022 r.) bez wsp. korygujących | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| AW 15: ceny punktu rozliczeniowego - Wariant 1 AOTMiT | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| AW 16: odcięcie danych z badania CROWN - wrzesień 2021 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, z ang. anaplastic lymphoma kinase), nie poddawanych

systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Analiza przeprowadzona była z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Założenia dotyczące wielkości populacji docelowej wnioskowanej technologii zostały określone na podstawie przeglądu epidemiologii. Celem walidacji otrzymanych liczebności, wnioskodawca przedstawił niezależne oszacowanie oparte na wynikach syndykatowego badania rynku „OncoZoom. Rak płuca. Leczenie i diagnostyka niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)”, przygotowanego przez COGNOSCO [REDACTED]. Prognozę (w scenariuszu nowym) poziomu zastępowania dotychczas stosowanych w rozważanej populacji inhibitorów ALK pierwszej i drugiej generacji przez wnioskowaną technologię (lorlatynib) wnioskodawca określił na podstawie założeń własnych opartych na analizie historycznych danych NFZ dotyczących zmian w rynku leczenia celowanego u pacjentów z zaawansowanym NDRP [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej (maksymalny potencjał rynkowy leku Lorviqua w rozważanym wskazaniu) wynosi [REDACTED] po zakładanym objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Prognozowaną realną liczbę nowych pacjentów kwalifikowanych rocznie do leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem inhibitorów ALK oszacowano na [REDACTED] w wariancie podstawowym analizy. Oszacowana – w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii – liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Lorviqua wynosi kolejno [REDACTED] w wariancie podstawowym.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua we wskazaniu pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym, wynosi odpowiednio [REDACTED] w pierwszym i drugim roku refundacji. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lorviqua, wskazują również na [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua w scenariuszu nowym, wynosi w [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib), w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. anaplastic lymphoma kinase), nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, w ramach programu lekowego [REDACTED]

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, zakładające [REDACTED]

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku wprowadzenia zakładanego rozwiązania wynosi [REDACTED]. Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Lorviqua, kolejno [REDACTED], w pierwszych dwóch latach jego refundacji w rozważanym wskazaniu.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Żaden z ankietowanych przez Agencję ekspertów nie zgłosił uwag do zapisów wnioskowanego Programu Lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lorviqua (lorlatynib) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.12.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *lorviqua*, *lorlatynib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (w tym 2 pozytywne warunkowo) i 2 rekomendacje negatywne. Rekomendację pozytywną (PBAC 2021) wydano w zakresie całego wskazania, bez określania linii leczenia w oparciu o wyniki minimalizacji kosztów. Rekomendacje pozytywne warunkowo (CADTH 2022 oraz SMC 2022) wydano pod warunkiem wynegocjowania ceny lorlatynibu niższej lub równej obecnie stosowanych komparatorów. W rekomendacjach negatywnych stwierdzono brak dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania lorlatynibu (IQWiG 2022) lub zbyt wysoką cenę produktu (NCPE 2022).

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla Lorviqua/lorlatynib

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|-------------------|--|--|
| IQWiG 2022 | W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ wcześniej nieleczonych inh bitorem ALK | <u>Negatywna</u> Stwierdzono brak dodatkowych korzyści z terapii lorlatynibem wobec zdefiniowanych komparatorów |
| CADTH 2022 | Monoterapia w leczeniu I linii pacjentów z ALK+ miejscowo zaawansowanym (nieodpowiadającym na leczenie multimodalne) lub przerzutowym NDRP | <u>Pozytywna warunkowo</u> Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest wynegocjowanie ceny niższej bądź równej cenie obecnie stosowanych komparatorów oraz spełnienie dodatkowych warunków refundacyjnych. |
| NCPE 2022 | Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ wcześniej nieleczonych inh bitorem ALK | <u>Negatywna</u> Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (rapid review) nie rekomenduje się objęcia refundacją przy obecnie zaproponowanej cenie. W opinii agencji zaproponowana cena leku jest zbyt wysoka, by rozważać jego zastosowanie we wnioskowanym wskazaniu. |
| SMC 2022 | Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ wcześniej nieleczonych inh bitorem ALK | <u>Pozytywna warunkowo</u> W odniesieniu dopuszczenia do NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) po dostarczeniu raportu efektywności kosztowej lub po uzgodnieniu ceny niższej lub równej zawartej w liście PAS |
| PBAC 2021 | Leczenie miejscowo zaawansowanego (stopień IIIB) lub przerzutowego (stopień IV) NDRP ALK+ u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK. | <u>Pozytywna</u> Z uwagi na wcześniejsze dopuszczenie do stosowania leku Lorviqua przez TGA we wskazaniu: do leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z rearanżacją genu ALK wykrytą w walidowanym teście eksperci PBAC przychyliłi się do finansowania leku w zakresie całego wskazania, bez określania linii leczenia. Rekomendację oparto o wyniki analizy minimalizacji kosztów dla lorlatynibu. |

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria | ■ | ■ | ■ |
| Belgia | ■ | ■ | ■ |
| Bułgaria | ■ | ■ | ■ |
| Chorwacja | ■ | ■ | ■ |
| Cypr | ■ | ■ | ■ |
| Czechy | ■ | ■ | ■ |
| Dania | ■ | ■ | ■ |
| Estonia | ■ | ■ | ■ |
| Finlandia | ■ | ■ | ■ |
| Francja | ■ | ■ | ■ |
| Grecja | ■ | ■ | ■ |
| Hiszpania | ■ | ■ | ■ |
| Holandia | ■ | ■ | ■ |
| Irlandia | ■ | ■ | ■ |
| Islandia | ■ | ■ | ■ |
| Liechtenstein | ■ | ■ | ■ |
| Litwa | ■ | ■ | ■ |
| Luksemburg | ■ | ■ | ■ |

| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Łotwa | | | |
| Malta | | | |
| Niemcy | | | |
| Norwegia | | | |
| Portugalia | | | |
| Rumunia | | | |
| Słowacja | | | |
| Słowenia | | | |
| Szwajcaria | | | |
| Szwecja | | | |
| Węgry | | | |
| Włochy | | | |

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.10.2022 znak PLR.4500.1823.2022.21.MKO, PLR.4500.1824.2022.20.MKO (data wpływu do AOTMiT - 27.10.2022). Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lorviqua, Lorlatinibum, Tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod GTIN: 05415062348147,
- Lorviqua, Lorlatinibum, Tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05415062343531,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.11.2022 znak OT.4231.65.2022.IT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.12.2022 r. pismem znak 3018/14/12/2022/AP/H&V z dnia 14.12.2022 r.

Problem zdrowotny

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach - odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak niedrobnokomórkowy stanowił 88% spośród typów morfologicznych u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016.

Alternatywne technologie medyczne

Analizy wnioskodawcy przeprowadzono w stosunku do leków refundowanych w ramach programu lekowego B.6: alektynibu, brygatynibu, cerytynibu i kryzotynib.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocenę skuteczności lorlatynibu w stosunku do refundowanych komparatorów oparto o metaanalizę sieciową. Skuteczność lorlatynibu względem kryzotynibu przyjęto na podstawie badania CROWN. Do NMA włączono dodatkowo 7 badań RCT.

W porównaniu z inhibitorami I i II generacji refundowanymi w polskich warunkach, lorlatynib istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu z każdym z komparatorów.

W żadnym z porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w żadnym z porównań dla punktów końcowych dot. jakości życia.

Stwierdzono istotnie większą szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi oraz obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej w populacji stosującej lorlatynib w porównaniu z kryzotynibem.

Analiza bezpieczeństwa

Stwierdzono istotnie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia w populacji stosującej lorlatynib w porównaniu z kryzotynibem oraz alektynibem. Nie odnotowano istotnych różnic w porównaniu z brygatynibem. Lorlatynib osiągnął pierwsze miejsce w rankingu wg. SUCRA.

Nie stwierdzono istotnych różnic między lorlatynibem a komparatorami w zakresie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Lorlatynib osiągnął trzecie miejsce w rankingu wg. SUCRA, za kryzotynibem i alektynibem.

Nie stwierdzono istotnych różnic między lorlatynibem a komparatorami w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. Lorlatynib osiągnął pierwsze miejsce w rankingu wg SUCRA.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania lorlatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

Przedstawiona analiza była wykonana techniką użyteczności kosztów w 30-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Lorlatynib porównano z kryzotynibem, alektynibem, brygatynibem i certynibem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lorlatynibu w miejsce każdego z wybranych komparatorów jest ██████████ i skuteczniejsze z perspektywy NFZ.

Oszacowany ICUR w perspektywie NFZ wyniósł:

- względem kryzotynbu: ██████████
- względem alektynibu: ██████████
- względem brygatynibu: ██████████
- względem certynibu: ██████████

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania RCT wykazującego wyższość wnioskowanej technologii nad jednym z komparatorów (kryzotynib) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Kluczowe ograniczenie analizy stanowią uwzględnione w niej dane kliniczne, tj. brak finalnych wyników dotyczących OS i PFS z badania CROWN oraz szacowanie skuteczności lorlatynibu względem alektynibu, certynibu i brygatynibu na podstawie porównania pośredniego z metaanalizą sieciową.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, z ang. anaplastic lymphoma kinase), nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Lorviqua we wskazaniu pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████

██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym, wynosi odpowiednio ██████████ w pierwszym i drugim roku refundacji. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lorviqua, wskazują również na ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lorviqua w scenariuszu nowym, wynosi w ██████████

Uwagi do zapisów programu lekowego

Żaden z ankietowanych przez Agencję ekspertów nie zgłosił uwag do zapisów wnioskowanego Programu Lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (w tym 2 pozytywne warunkowo) i 2 rekomendacje negatywne. Rekomendację pozytywną (PBAC 2021) wydano w zakresie całego wskazania, bez określania linii leczenia w oparciu o wyniki minimalizacji kosztów. Rekomendacje pozytywne warunkowo (CADTH 2022 oraz SMC 2022) wydano pod warunkiem wynegocjowania ceny lorlatynibu niższej lub równej obecnie stosowanych komparatorów. W rekomendacjach negatywnych stwierdzono brak dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania lorlatynibu (IQWiG 2022) lub zbyt wysoką cenę produktu (NCPE 2022).


12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

| Badania pierwotne i wtórne | | | |
|----------------------------|----------------------------|--|--|
| CROWN | Shaw 2020 | Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, Thurm H, Calella AM, Peltz G, Solomon B. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2020; 383(21):2018-2029 | |
| | Solomon 2022 | Solomon B J, Bauer T M, Ignatius Ou S H, Liu G, Hayashi H, Bearz A, Penkov K, Wu Y L, Arrieta O, Jassem J, et al. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2022;JCO2102278 | |
| | Mok 2020 | Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Pérol M, Ou SI, Ahn JS, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Ruf T, Noé J, Peters . Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. <i>Ann Oncol</i> 2020; 31(8):1056-1064 | |
| ALEX | Pérol 2019 | Pérol M, Pavlakis N, Levchenko E, Platania M, Oliveira J, Novello S, Chiari R, Moran T, Mityr E, Nüesch E, Liu T, Balas B, Konopa K, Peters . Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectin b versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2019; 138:79-87 | |
| | Camidge 2019 | Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, Gadgeel SM, Cheema P, Pavlakis N, de Marinis F, Cho BC, Zhang L, Moro-Sibilot D, Liu T, Bordogna W, Balas B, Müller B, Shaw A. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectin b in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. <i>J Thorac Oncol</i> 2019; 14(7):1233-1243 | |
| | Gadgeel 2018 | Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Wrona A, Novello S, Rosell R, Zeaiter A, Liu T, Nüesch E, Balas B, Camidge D. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. <i>Ann Oncol</i> 2018; 29(11):2214-2222 | |
| | Peters 2017 | Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mityr E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok . Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2017; 377(9):829-838 | |
| | ALESIA | Zhou 2019 | Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, Yang JJ, Cheng Y, Lee SH, Bu L, Xu T, Yang L, Wang C, Liu T, Morcos PN, Lu Y, Zhang . Alectin b versus crizotin b in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. <i>Lancet Respir Med</i> 2019; 7(5):437-446 |
| | | Camidge 2018 | Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim DW, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Popat . Brigatin b versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018; 379(21):2027-2039 |
| ALTA-1L | Camidge 2020 | Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Gupta N, Hanley MJ, Ni Q, Zhang P, Popat . Brigatin b Versus Crizotin b in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2020; 38(31):3592-3603 | |
| | Camidge 2021 | Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Liu Y, Vranceanu F, Niu H, Zhang P, Popat . Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. <i>J Thorac Oncol</i> 2021; 16(12):2091-2108 | |
| | Garcia Campelo 2021 | Garcia Campelo MR, Lin HM, Zhu Y, Pérol M, Jahanzeb M, Popat S, Zhang P, Camidge D. Health-related quality of life in the randomized phase III trial of brigatinib vs crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK + non-small cell lung cancer (ALTA-1L). <i>Lung Cancer</i> 2021; 155:68-77 | |
| ASCEND-4 | Soria 2017 | Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G J. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2017; 389(10072):917-92 | |
| ASCEND-8 | Cho 2019 | Cho BC, Obermannova R, Bearz A, McKeage M, Kim DW, Batra U, Borra G, Orlov S, Kim SW, Geater SL, Postmus PE, Laurie SA, Park K, Yang CT, Ardizzoni A, Bettini AC, de Castro G Jr, Kiertsman F, Chen Z, Lau YY, Viraswami-Appanna K, Passos VQ, Dziadziuszko . Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) With Food Versus 750-mg/d Fasted in Patients With ALK Receptor Tyrosine Kinase (ALK)-Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From the ASCEND-8 Study. <i>J Thorac Oncol</i> 2019; 14(7):1255-1265 | |

| | | |
|---|----------------------|--|
| PROFILE 1014 | Solomon 2014 | Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall . First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2014; 371(23):2167-2177 |
| | Solomon 2016 | Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim DW, Nakagawa K, Wu YL, Mekhail T, Paolini J, Tursi J, Usari T, Wilner KD, Selaru P, Mok T. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. <i>J Clin Oncol</i> 2016; 34(24):2858-2865 |
| | Solomon 2018a | Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Tang Y, Wilner KD, Blackhall F, Mok T. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2018; 36(22):2251-22 |
| PROFILE 1029 | Wu 2018 | Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi YK, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai CM, Chung CH, Wilner KD, Tang Y, Masters ET, Selaru P, Mok T. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>J Thorac Oncol</i> 2018; 13(10):1539-1548 |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe | | |
| ASCO 2021 | | Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, Gaspar LE, Haddad RY, Hesketh PJ, Jain D, Jaiyesimi I, Johnson DH, Leigh NB, Moffitt PR, Phillips T, Riely GJ, Rosell R, Schiller JH, Schneider BJ, Singh N, Spigel DR, Tashbar J, Masters G. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. <i>J Clin Oncol.</i> 2021;39(9):1040-1091. Erratum in: <i>J Clin Oncol.</i> 2021 Aug 1;39(22):2520. |
| ASCO 2021a | | Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, David E, Detterbeck F, Früh M, Gubens MA, Moore AC, Padda SK, Patel JD, Phillips T, Qin A, Robinson C, Simone CB 2nd. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. <i>J Clin Oncol.</i> 2021 Dec 22;JCO2102528. doi: 10.1200/JCO.21.02528. Epub ahead of print. |
| CADTH 2022 | | CADTH Canada. CADTH Reimbursement Recommendation Lorlatin b (Lorbrena). 04.04.2022 Dostępne online pod adresem: https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0249%20Lorbrena%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf |
| DGHO 2021 | | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: Juli 2021. Dostęp on-line: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinomnicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html |
| ESMO 2019 | | Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M8, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2018; 29(Supplement_4):iv192-iv237. Zaktualizowane 18 września 2019 roku: https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-CellLung-Cancer |
| ESMO 2019a | | ESMO. Non-Small-Cell Lung Cancer: Guide for Patients. Published in 2019. Dostępne on-line pod adresem: https://www.esmo.org/content/download/7252/143219/file/EN-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-Guide-for-Patients.pdf |
| ESMO 2020 | | ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Originally published in 2018 – <i>Ann Oncol</i> (2018) 29(Suppl 4): iv192–iv237. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Dostępne online pod adresem: https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf |
| G-BA 2022 | | Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lorlatinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie). Dostępne online pod adresem: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/806/#beschluesse |
| IQWiG 2022 | | IQWiG. [A22-31] Lorlatin b (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 01.06.2022. Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/projekte/a22-31.h |
| Krzakowski 2022 | | Krzakowski M, Jassem K, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract.</i> DOI: 10.5603/OCP.2021.0022 |

| | |
|-----------------------------|---|
| NCCN 3.2022 | National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2022 — March 16, 2022. Dostęp online: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450 . |
| NCPE 2022 | NCPE Ireland. Lorlatin b (Lorviqua) for 1L ALK positive NSCLC. HTA ID: 21071. 13.01.2022 Dostępne online pod adresem: https://www.ncpe.ie/drugs/lorlatinib-lorviqua-for-1l-alk-positive-nsclc-hta-id-21071/ |
| NICE 2022 | NICE Great Britain. Lorlatinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID3896]. 07.03.2022 Dostępne online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gidta10812 |
| PBAC 2021 | PBAC Australia. Lorlatinib: Tablet 25 mg, Tablet 100 mg; Lorviqua. 04.03.2022 Dostępne online pod adresem: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/lorlatinib-psd-july-2021.pdf |
| PBAC 2021a | PBAC Australia. Lorlatinib: Tablet 25 mg, Tablet 100 mg; Lorviqua. Dostępne online pod adresem: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-12/files/lorlatinib-psd-december-2021.pdf |
| SEOM 2018 | Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, García-Campelo R, García Y, Guirado M, Provencio M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21(1):3-17. |
| SMC 2022 | SMC Scotland. lorlatinib 25mg and 100mg film-coated tablets (Lorviqua) SMC2415. 04.02.2022. Dostępne online pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lorlatinib-lorviqua-abb-smc2415/ |
| Pozostałe publikacje | |
| OncoZoom 2020 |  |
| ChPL Lorviqua | Charakterystyka Produktu Leczniczego Lorviqua. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua |
| EMA Lorviqua | European Medicines Agency. Lorviqua (lorlatinib). Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua |
| PRISMA2020 | Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. Campbell Systematic Reviews, 18, e1230. https://doi.org/10.1002/cl2.1230 |

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lorviqua w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością aranzacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. [REDACTED]. Kraków, 2022;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Lorviqua w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością aranzacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. [REDACTED]. Kraków, 2022;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Lorviqua w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością aranzacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. [REDACTED]. Kraków, 2022;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lorviqua w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością aranzacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. [REDACTED]. Kraków, 2022;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Lorviqua w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością aranzacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. [REDACTED]. Kraków, 2022;
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Lorviqua zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4231.65.2022.IT.2.
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.